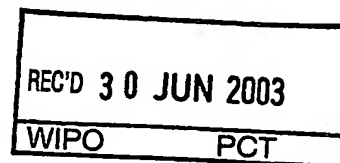


# BUNDE REPUBLIK DEUTSCHLAND



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 102 25 574.1

**Anmeldetag:** 10. Juni 2002

**Anmelder/Inhaber:** Merck Patent GmbH, Darmstadt/DE

**Bezeichnung:** Aryloxime

**IPC:** C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 11. November 2002  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
**Der Präsident**  
 Im Auftrag

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
 COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

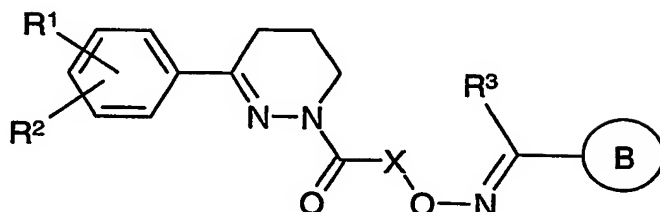
Wallner

**Aryloxime**

## Aryloxime

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

5



worin

$R^1, R^2$

jeweils unabhängig voneinander H, OH,  $OR^8$ ,  $-SR^8$ ,  $-SOR^8$ ,  $-SO_2R^8$  oder Hal bedeuten,

10  $R^1$  und  $R^2$   
 $R^3$

zusammen auch  $-OCH_2O-$  oder  $-OCH_2CH_2O-$  bedeuten, H,  $A''R^7$ ,  $COA''R^7$ ,  $COOA''R^7$ ,  $CONH_2$ ,  $CONHA''R^7$ ,  $CON(A''R^7)(A'''R^7)$ ,  $CONR^{10}Het$ ,  $NH_2$ ,  $NHA''R^7$ ,  $N(A''R^7)(A'''R^7)$ ,  $NCOA''R^7$  oder  $NCOOA''R^7$ ,

B

einen aromatischen isocyclischen oder heterocyclischen Rest, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch  $R^4$ ,  $R^5$  und/oder  $R^6$  substituiert sein kann,

15

X

Alkylen mit 1-10 C-Atomen oder Alkenylen mit 2-8 C-Atomen,

worin eine, zwei oder drei  $CH_2$ -Gruppen durch O, S, SO,  $SO_2$ , NH oder  $NA''R^7$  ersetzt sein können,

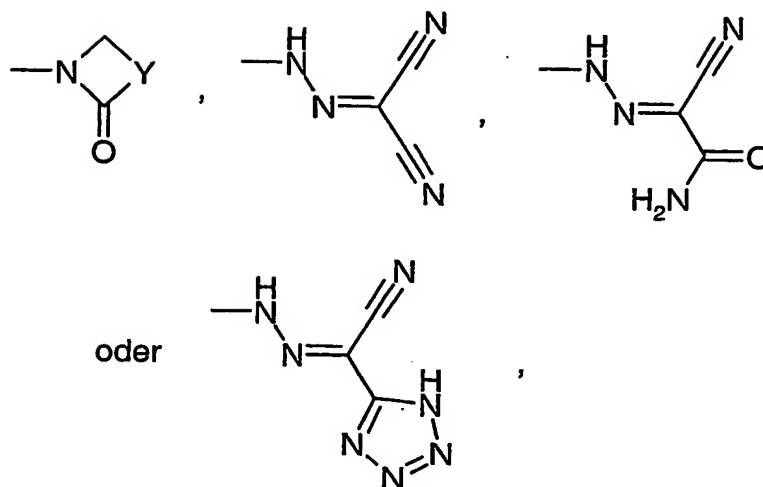
20

1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,

$R^4, R^5, R^6$

jeweils unabhängig voneinander H,  $A''R^7$ , OH,  $OA''R^7$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NHA''R^7$ ,  $N(A''R^7)(A'''R^7)$ ,  $NHCOA''R^7$ ,  $NHCOOA''R^7$ ,  $NHCONH_2$ ,  $NHCONHA''R^7$ ,  $NHCON(A''R^7)(A'''R^7)$ , Hal,  $COOH$ ,  $COOA''R^7$ ,  $CONH_2$ ,  $CONHA''R^7$ ,  $CON(A''R^7)(A'''R^7)$ ,

25



- $R^7$  H, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONAA', NH<sub>2</sub>, NHA, NAA', NCOA, NCOOA, OH oder OA,  
 5  $R^8$  A, Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen, Alkylencycloalkyl mit 4-8 C-Atomen oder Alkenyl mit 2-8 C-Atomen,  
 $R^9$  Alkyl mit 1-10 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen, Alkylencycloalkyl mit 4-8 C-Atomen oder Alkenyl mit 2-8 C-Atomen,  
 10 worin eine, zwei oder drei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, NMe, NEt und/oder durch -CH=CH-Gruppen ersetzt sein können,  
 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können und/oder 1 H-Atom durch R<sup>7</sup> ersetzt sein kann,  
 15 Y Alkyl mit 1-10 C-Atomen oder Alkenylen mit 2-8 C-Atomen,  
 worin eine, zwei oder drei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH oder NR<sup>9</sup> und/oder  
 20 A, A' 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können, jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1-10 C-Atomen oder Alkenyl mit 2-8 C-Atomen,

- worin eine, zwei oder drei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O, S, SO,  
SO<sub>2</sub>, NH oder NR<sup>9</sup> und/oder  
1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,  
oder  
5 Aryl oder Het,  
A und A' zusammen auch eine Alkylenkette mit 2-7 C-Atomen,  
worin eine, zwei oder drei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O, S, SO,  
SO<sub>2</sub>, NH, NR<sup>9</sup>, NCOR<sup>9</sup> oder NCOOR<sup>9</sup> ersetzt sein können,  
A'', A''' jeweils unabhängig voneinander  
10 fehlt, Alkylen mit 1-10 C-Atomen, Alkenylen mit 2-8 C-  
Atomen oder Cycloalkylen mit 3-7 C-Atomen,  
worin eine, zwei oder drei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O, S, SO,  
SO<sub>2</sub>, NH oder NR<sup>9</sup> und/oder  
1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,  
15 A'' und A''' zusammen auch eine Alkylenkette mit 2-7 C-Atomen,  
worin eine, zwei oder drei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O, S, SO,  
SO<sub>2</sub>, NH, NR<sup>9</sup>, NCOR<sup>9</sup> oder NCOOR<sup>9</sup> ersetzt sein können,  
Aryl unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal,  
R<sup>11</sup>, OR<sup>10</sup>, N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>10</sup>, CON(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>,  
20 NR<sup>10</sup>COR<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>CON(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>10</sup>,  
SO<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>m</sub>R<sup>11</sup> substituiertes Phenyl, Naphthyl,  
Fluorenyl oder Biphenyl,  
R<sup>10</sup> H oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen,  
R<sup>11</sup> Alkyl mit 1-6 C-Atomen,  
25 Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten  
oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O-  
und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder  
zweifach durch Carbonylsauerstoff, Hal, R<sup>11</sup>, OR<sup>10</sup>,  
N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>10</sup>, CON(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>10</sup>COR<sup>10</sup>,  
30 NR<sup>10</sup>CON(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, COR<sup>10</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup> und/oder  
S(O)<sub>m</sub>R<sup>11</sup> substituiert sein kann,  
Hal F, Cl, Br oder I,

m 0, 1 oder 2,  
bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Stereo-  
isomere und E/Z-Isomeren, einschließlich deren Mischungen in allen  
5 Verhältnissen.

1-Benzoyltetrahydropyridazine als Progesteron-Rezeptorliganden sind  
z.B. in J. Med. Chem. 38, 4878 (1995) beschrieben.

Weitere Arylalkanoylpyridazine sind zum Beispiel aus EP 0 922 036, EP  
10 1 124 809 oder WO 01/04099 bekannt.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit  
wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur  
Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze  
und Solvate bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische  
Eigenschaften besitzen.

Die Verbindungen der Formel I zeigen eine selektive Phosphodiesterase  
IV-Hemmung, die mit einer intrazellulären Erhöhung von cAMP  
verbunden ist (N. Sommer et al., Nature Medicine, 1, 244-248 (1995)).  
Die PDE IV-Hemmung kann z.B. analog C.W. Davis in Biochim.  
Biophys. Acta **797**, 354-362 (1984) nachgewiesen werden.

Die Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen für Phospho-  
diesterase IV wird durch Bestimmung ihrer IC<sub>50</sub>-Werte (der Inhibitor-  
konzentration, die zur Erreichung einer 50%igen Hemmung der Enzym-  
aktivität erforderlich ist) gemessen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zur Behandlung von  
asthmatischen Erkrankungen eingesetzt werden. Die antiasthmatische  
Wirkung der PDE IV-Inhibitoren ist z.B. von T.J. Torphy et al. in Thorax,

46, 512-523 (1991) beschrieben und kann z. B. nach der Methode von T. Olsson, *Acta allergologica* **26**, 438-447 (1971), bestimmt werden.

5 Da cAMP knochenabbauende Zellen hemmt und knochenaufbauende Zellen stimuliert (S. Kasugai et al., M 681 und K. Miyamoto, M 682, in *Abstracts of the American Society for Bone and Mineral Research 18<sup>th</sup> Annual Meeting*, 1996), können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Osteoporose eingesetzt werden.

10 Außerdem zeigen die Verbindungen eine antagonistische Wirkung auf die Produktion von TNF (Tumor Nekrose Faktor) und eignen sich daher zur Behandlung von allergischen und entzündlichen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen wie zum Beispiel rheumatoider Arthritis, multipler Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerativer  
15 Kolitis, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie und Sepsis.

Die antiinflammatorische Wirkung der erfindungsgemäßen Substanzen und ihre Wirksamkeit zur Behandlung von z.B. Autoimmunstörungen wie multipler Sklerose oder rheumatoider Arthritis, kann analog den  
20 Methoden von N. Sommer et al., *Nature Medicine* **1**, 244-248 (1995) oder L. Sekut et al., *Clin. Exp. Immunol.* **100**, 126-132 (1995) bestimmt werden.

Die Verbindungen können zur Behandlung von Kachexie eingesetzt  
25 werden. Die antikachektische Wirkung kann in TNF-abhängigen Modellen der Kachexie geprüft werden (P. Costelli et al., *J. Clin. Invest.* **95**, 2367ff. (1995); J.M. Argiles et al., *Med. Res. Rev.* **17**, 477ff. (1997)).

PDE IV-Inhibitoren können auch das Wachstum von Tumorzellen  
30 hemmen und sind deshalb für die Tumorthherapie geeignet (D. Marko et al., *Cell Biochem. Biophys.* **28**, 75ff. (1998)). Die Wirkung von PDE IV-

Inhibitoren bei der Tumorbehandlung ist z.B. in der WO 95 35 281, WO 95 17 399 oder WO 96 00 215 beschrieben.

5 PDE IV-Inhibitoren können die Mortalität in Modellen für Sepsis verhindern und eignen sich daher für die Therapie von Sepsis (W. Fischer et al., Biochem. Pharmacol. **45**, 2399ff. (1993)).

Sie können weiterhin zur Behandlung von Gedächtnisstörungen, Atherosklerose, atopische Dermatitis und AIDS eingesetzt werden.

10 Die Wirkung von PDE IV-Inhibitoren bei der Behandlung von Asthma, entzündlichen Erkrankungen, Diabetes mellitus, atopischer Dermatitis, Psoriasis, AIDS, Kachexie, Tumorwachstum oder Tumormetastasen ist z.B. in der EP 77 92 91 beschrieben.

15 Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden.

20 Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung von Typ-4-Phosphodiesteraseinhibitoren (PDE IV-Inhibitoren) der Formel I zur Behandlung von Erkrankungen sowie Kombinationen von Verbindungen der Formel I mit anderen Arzneistoffen.

25 Es wird auf WO 01/57025 verwiesen, aus der spezielle Pyrimidin-derivate als PDE IV-Inhibitoren, ihre Verwendung zur Behandlung von Erkrankungen sowie Kombinationen mit anderen Arzneistoffen bekannt sind.

30 Gegenstand der Erfindung ist dementsprechend insbesondere die Verwendung von Verbindungen der Formel I und ihren physiologisch

unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung eines Patienten, der an einer Erkrankung oder einem Leiden leidet, die vom PDE IV- Isozym in seiner Rolle bei der Regulierung der Aktivierung und Degranulation humaner Eosinophiler vermittelt wird.

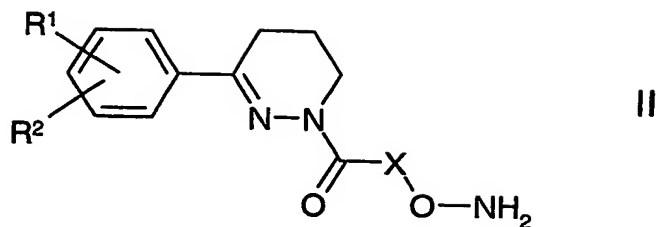
Aus WO 01/57025 sind verschiedene In-vitro-Assays und Tiermodellversuche bekannt, die genug Daten bereitstellen können, um den therapeutischen Nutzen von Verbindungen der Formel I zu definieren und nachzuweisen.

Verbindungen der Formel I hemmen das PDE IV-Isozym und eignen sich daher aufgrund der wesentlichen Rolle, die die PDE-IV-Isozymfamilie in der Physiologie aller Säugetiere spielt, für verschiedenste therapeutische Anwendungen. Bei der enzymatischen Rolle der PDE IV-Isozyme handelt es sich um die intrazelluläre Hydrolyse von Adenosin-3',5'-Monophosphat (cAMP) in Leukozyten vor Erreichen des Entzündungszustands. cAMP wiederum ist für die Vermittlung der Wirkung zahlreicher Hormone im Körper verantwortlich und die Hemmung von PDE IV spielt daher eine wesentliche Rolle bei verschiedenen physiologischen Vorgängen. Es liegt umfassende Fachliteratur vor, in der die Wirkungen von PDE-Inhibitoren auf verschiedene Entzündungsreaktionen der Zelle beschrieben werden, zu denen außer der Erhöhung von cAMP auch die Hemmung der Superoxidproduktion, Degranulation, Chemotaxis und Freisetzung des Tumor Nekrose Faktors (TNF) in Eosinophilen, Neutrophilen und Monozyten zählt.

Die Erfindung betrifft daher die Verbindungen der Formel I und ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I sowie deren Salzen und Solvaten, dadurch gekennzeichnet, daß man

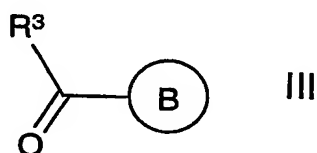
a) eine Verbindung der Formel II

8



worin

X, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,  
mit einer Verbindung der Formel III

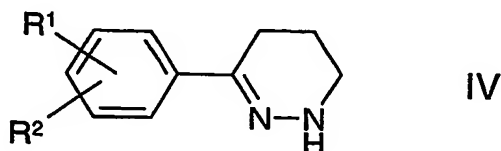


worin

R<sup>3</sup> und B die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,  
mit der Maßgabe, daß falls eine weitere OH- und/oder Aminogruppe  
vorliegt, diese geschützt ist,  
umsetzt,  
und anschließend gegebenenfalls eine Schutzgruppe absplaltet,

oder

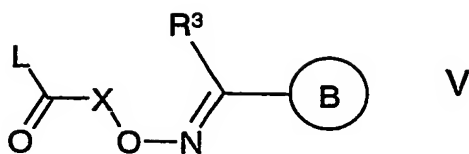
b) eine Verbindung der Formel IV.



worin

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,  
mit einer Verbindung der Formel V

9



worin

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

5 und R<sup>3</sup>, X und B die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit der Maßgabe, daß falls eine weitere OH- und/oder Aminogruppe vorliegt, diese geschützt ist,

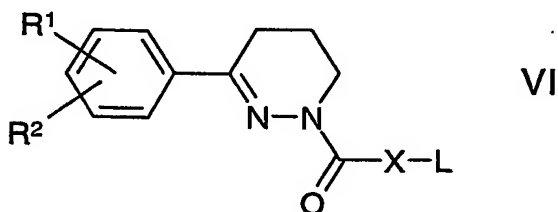
umsetzt,

und anschließend gegebenenfalls eine Schutzgruppe abspaltet,

10

oder

c) eine Verbindung der Formel VI

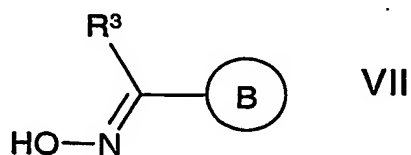


15

worin

X, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

20 mit einer Verbindung der Formel VII



worin R<sup>3</sup> und B die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

mit der Maßgabe, daß falls eine weitere OH- und/oder Aminogruppe vorliegt, diese geschützt ist,

umsetzt,

und anschließend gegebenenfalls eine Schutzgruppe abspaltet,

5

oder

10

d) In einer Verbindung der Formel I einen oder mehrere Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und/oder B in einen oder mehrere andere Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und/oder B umwandelt, indem man

15

- i) einen Ether oder Ester spaltet,
- ii) eine OH-Funktion alkyliert oder acyliert,
- iii) eine Aminogruppe reduktiv alkyliert,
- iv) eine Aminogruppe mit Malodinitril umsetzt,
- v) eine Cyangruppe in eine Tetrazolgruppe überführt,

und/oder daß man eine basische Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

20

Die Erfindung betrifft außerdem die optisch aktiven Formen (Stereoisomere), die E/Z-Isomeren, die Enantiomere, die Racemate, die Diastereomere und die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvaten der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Monohydrate, Dihydrate oder Alkoholate.

25

30

Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten werden z.B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen sowie sogenannte Prodrug-Verbindungen verstanden.

Unter Prodrug-Derivaten werden z.B. Verbindungen der Formel I verstanden, die z.B. mit Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder

Oligopeptiden modifiziert wurden und die im Organismus rasch gespalten werden und so die erfindungsgemäßen Wirkstoffe abgeben. Dazu zählen auch biologisch abbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen wie z.B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben.

Es bedeuten nachstehend:

	Ac	Acetyl
10	BOC	tert.-Butoxycarbonyl
	CBZ oder Z	Benzyloxycarbonyl
	DCCI	Dicyclohexylcarbodiimid
	DCM	Dichlormethan
	DMF	Dimethylformamid
15	EDCI	N-Ethyl-N,N'-(dimethylaminopropyl)-carbodiimid
	EE	Essigester
	Et	Ethyl
	Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
	HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
20	Me	Methyl
	MBHA	4-Methyl-benzhydrylamin
	Mtr	4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl-sulfonyl
	HONSu	N-Hydroxysuccinimid
	OBu	tert.-Butylester
25	Oct	Octanoyl
	OMe	Methylester
	OE	Ethylester
	POA	Phenoxyacetyl
	TFA	Trifluoressigsäure
30	Trt	Trityl (Triphenylmethyl).

Die Bedeutungen aller Reste, die mehr als einmal vorkommen, sind jeweils voneinander unabhängig.

5 Vor- und nachstehend haben die Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X, B und L die in den Formeln I, II, III, IV, V, VI und VII angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

10 Alkyl mit 1-10 C-Atomen bedeutet Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atomen, ist verzweigt oder unverzweigt, und bedeutet vorzugsweise Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen und bedeutet z.B. Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder Propyl, weiter bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec-Butyl oder tert.-Butyl, jedoch auch n-Pentyl, Neopentyl, Isopentyl oder n-Hexyl. Besonders bevorzugt ist Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl  
15 oder n-Decyl.

20 Cycloalkyl hat vorzugsweise 3-7 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl oder Cyclobutyl, weiter bevorzugt Cyclopentyl oder Cyclohexyl, ferner auch Cycloheptyl; besonders bevorzugt ist Cyclopentyl.

25 Alkenyl bedeutet vorzugsweise Vinyl, Allyl, 2- oder 3-Butenyl, Isobutenyl, sec-Butenyl; ferner ist 4-Pentenyl, Isopentenyl oder 5-Hexenyl bevorzugt.

30 Alkylen ist vorzugsweise unverzweigt und bedeutet bevorzugt Methylen oder Ethylen, ferner bevorzugt Propylen oder Butylen.

Alkylencycloalkyl bedeutet z.B. Cyclohexylmethyl oder Cyclopentylethyl.

30 Alkyl mit 1-6 C-Atomen bedeutet Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, ist verzweigt oder unverzweigt, und bedeutet z.B. Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder Propyl, weiter bevorzugt Isopropyl, Butyl,

Isobutyl, sec-Butyl oder tert.-Butyl, jedoch auch n-Pentyl, Neopentyl, Isopentyl oder n-Hexyl. Besonders bevorzugt ist Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, n-Pentyl oder n-Hexyl.

5 Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, ferner auch I.

10 Die Reste  $R^1$  und  $R^2$  können gleich oder verschieden sein und befinden sich vorzugsweise in der 3- oder 4-Stellung des Phenylrings. Sie bedeuten beispielsweise unabhängig voneinander H, Hydroxyl,  $-S-CH_3$ ,  $-SO-CH_3$ ,  $-SO_2CH_3$ , F, Cl, Br oder I oder zusammen Methylendioxy. Bevorzugt bedeuten sie jedoch jeweils Methyl, Ethyl, Propyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Benzyloxy, oder aber Fluor-, Difluor- oder Trifluormethoxy, oder 1-Fluor-, 2-Fluor-, 1,2-Difluor-, 2,2-Difluor-, 1,2,2-Trifluor- oder 2,2,2-Trifluorethoxy.

15

In einer weiteren Ausführungsform bedeuten  $R^1$ ,  $R^2$  jeweils unabhängig voneinander Alkoxy mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen.

20 Alkoxy bedeutet z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Pentoxy oder Hexoxy.

$R^1$  bedeutet besonders bevorzugt Ethoxy, Benzyloxy, F, Propoxy oder Isopropoxy, weiterhin Difluormethoxy oder Cycloalkoxy, z.B. Cyclopentoxy.

25  $R^1$  bedeutet ganz besonders bevorzugt 4-Methoxy.

$R^2$  bedeutet besonders bevorzugt Methoxy, Ethoxy, Propoxy, F oder Ethyl, weiterhin Difluormethoxy oder Cycloalkoxy, z.B. Cyclopentoxy.

$R^2$  bedeutet ganz besonders bevorzugt 3-Ethoxy oder 3-Propoxy.

30

$R^3$  bedeutet vorzugsweise H,  $A''R^7$ ,  $COA''R^7$ ,  $CON(A''R^7)(A'''R^7)$  oder  $CO-NR^{10}$ -Het.

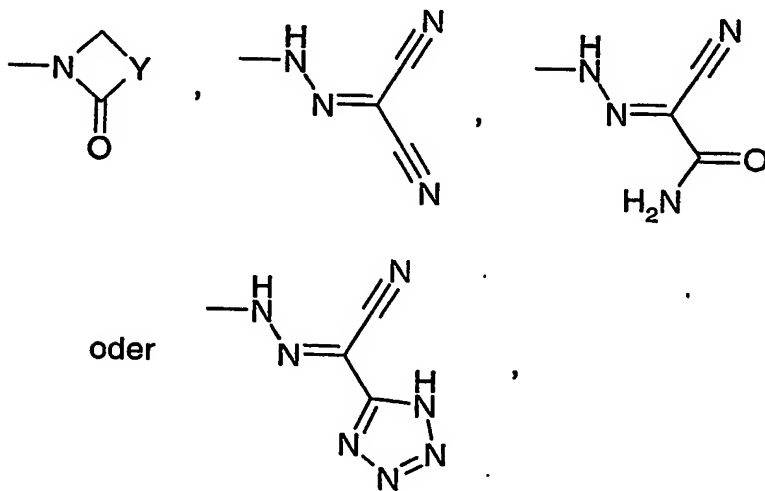
$R^3$  bedeutet ganz besonders bevorzugt z.B. H, COOH, CO-CH<sub>2</sub>-NAA', CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NAA', CO-CH<sub>2</sub>-NHA', CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NHA', 1-Methyl-piperazin-4-yl-carbonyl, 1-Methyl-piperidin-4-yl-N-methylamino-carbonyl.

5 X bedeutet vorzugsweise Methylen, Ethylen, Propylen oder Butylen, ganz besonders bevorzugt Methylen.

10 B bedeutet vorzugsweise Phenyl, Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyridazinyll, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Isoxazolinyll, Oxazolinyll, Thiazolinyll, Pyrazolinyll, Imidazolinyll, Naphthyl, Chinolinyll, Isochinolinyll, Cinnolinyll, Phthalazinyl, Chinazolinyll oder Chinoxalinyll, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach durch  $R^4$ ,  $R^5$  und/oder  $R^6$  substituiert sein kann.

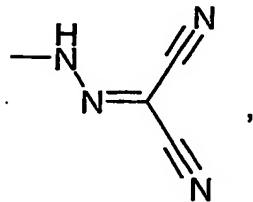
15 B bedeutet in einer weiteren bevorzugten Ausführungsform Phenyl, Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyridazinyll, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Isoxazolinyll, Oxazolinyll, Thiazolinyll, Pyrazolinyll, Imidazolinyll, Naphthyl, Chinolinyll, Isochinolinyll, Cinnolinyll, Phthalazinyl, Chinazolinyll oder Chinoxalinyll, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach durch OH, OA, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NAA',

20



substituiert sein kann.

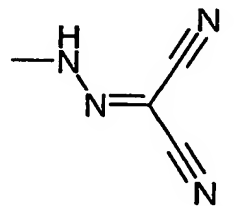
B bedeutet in einer weiteren bevorzugten Ausführungsform unsubstituiertes oder einfach durch  $\text{OR}^{10}$ ,  $\text{NO}_2$  oder



substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Pyridyl oder Pyridyl-N-oxid.

5

$\text{R}^4$  bedeutet vorzugsweise H,  $\text{OR}^{10}$ ,  $\text{NO}_2$  oder



weiterhin bevorzugt  $\text{NH}_2$  oder  $\text{NHCOOAR}^7$ .

$\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$  bedeuten vorzugsweise H.

10

$\text{R}^7$  bedeutet vorzugsweise H,  $\text{COOH}$ , NHA oder  $\text{NAA}^1$ .

$\text{R}^8$  bedeutet vorzugsweise  $\text{R}^{11}$ , Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen oder Alkylencycloalkyl mit 4-8 C-Atomen.

15

$\text{R}^9$  bedeutet vorzugsweise Alkyl mit 1-10 C-Atomen, ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1-6 C-Atomen.

Y bedeutet vorzugsweise Methylen, Ethylen, Propylen oder Butylen.

20

A, A' bedeuten vorzugsweise jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können, oder sie bedeuten jeweils unabhängig voneinander Aryl oder Het.

25

A'', A''' bedeuten vorzugsweise jeweils unabhängig voneinander:  
fehlt oder Alkylen mit 1-10 C-Atomen, worin eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch NH  
oder NR<sup>9</sup> ersetzt sein kann.

5 A'', A''' bedeuten vorzugsweise zusammen auch eine Alkylenkette mit 2-  
7 C-Atomen, worin eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch NH oder NR<sup>9</sup> ersetzt sein  
kann.

10 Aryl bedeutet z.B. unsubstituiertes Phenyl, Naphthyl, Fluorenyl oder  
Biphenyl, weiterhin vorzugsweise z.B. durch Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl,  
Fluor, Chlor, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentyloxy,  
Hexyloxy, Nitro, Cyan, Formyl, Acetyl, Propionyl, Trifluormethyl, Amino,  
Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Sulfonamido,  
Methylsulfonamido, Ethylsulfonamido, Propylsulfonamido, Butylsulfon-  
amido, Dimethylsulfonamido, Carboxy, Methoxycarbonyl,  
15 Ethoxycarbonyl oder Aminocarbonyl mono-, di- oder trisubstituiertes  
Phenyl, Naphthyl, Fluorenyl oder Biphenyl.

20 Het bedeutet z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-  
Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4-  
oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4-  
oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl,  
weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3-  
oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-  
Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-  
3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl,  
25 Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-,  
4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-,  
5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-  
, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6-  
30 oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-  
, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-,  
5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolyl, 5- oder 6-Chinoxalyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-

oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

5 Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-,

15 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8- 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylenedioxyphenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylen-  
20 dioxy)phenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylen-  
dioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydrobenzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-  
25 furanyl.

In einer weiteren Ausführungsform bedeutet Het besonders bevorzugt unsubstituiertes Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Isoxazolinyll, Oxazolinyll, Thiazolinyll, Pyrazolinyll, Imidazolinyll, Naphthyl, Chinolinyll, Isochinolinyll, Cinnolinyll, Phthalazinyl, Chinazolinyll oder Chinoxalinyll, ganz besonders  
30 bevorzugt ist Pyridyl.

5 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform bedeutet Het einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O- Atomen, der ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff, OH oder OA substituiert sein kann.

10 Het bedeutet darin besonders bevorzugt z.B. 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Hydroxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Methoxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, ganz besonders bevorzugt ist 2-Oxo-piperidin-1-yl.

15 In einer weiteren Ausführungsform bedeutet Het ganz besonders bevorzugt einen einkernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N-Atomen, der ein- oder zweifach durch Alkyl mit 1-6 C-Atomen substituiert sein kann.

20 Dementsprechend betrifft die Verbindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ik ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

25

in Ia  $R^1, R^2$  jeweils unabhängig voneinander Alkoxy mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen

30 bedeuten;

in Ib  $R^1, R^2$  jeweils unabhängig voneinander H, Methoxy, Ethoxy, Benzyloxy, Propoxy, Isopropoxy, Difluormethoxy, F, Cl, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy oder Cycloheptyloxy

5 bedeuten;

in Ic  $R^1, R^2$  jeweils unabhängig voneinander Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Cyclopentyloxy oder F, bedeuten;

10

in Id  $R^1$  4-Methoxy,  
 $R^2$  3-Ethoxy oder 3-Propoxy  
bedeuten;

15 in Ie  $R^3$  H,  $A''R^7$ ,  $COA''R^7$ ,  $CON(A''R^7)(A'''R^7)$  oder  $CO-NR^{10}$ -Het bedeutet;

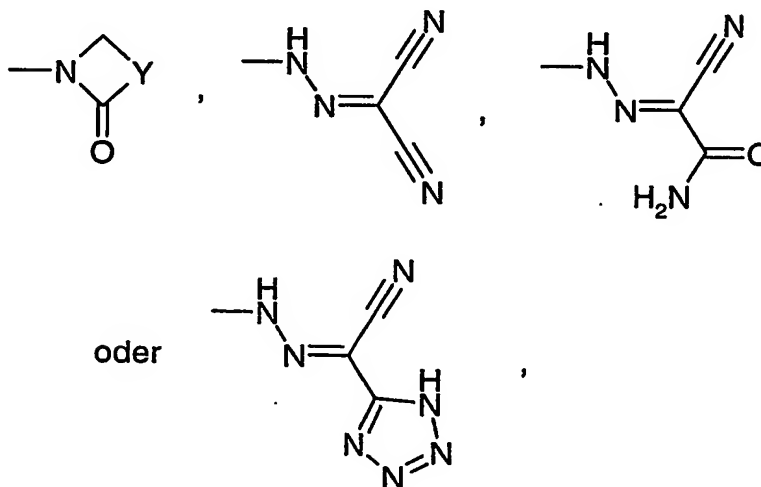
in If X Methylen, Ethylen, Propylen oder Butylen bedeutet;

20 in Ig B Phenyl, Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Isoxazolinyll, Oxazolinyll, Thiazolinyll, Pyrazolinyll, Imidazolinyll, Naphthyl, Chinolinyll, Isochinolinyll, Cinnolinyll, Phthalazinyl, Chinazolinyll oder  
25 Chinoxalinyll, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach durch  $R^4$ ,  $R^5$  und/oder  $R^6$  substituiert sein kann,

bedeutet;

30 in Ih B Phenyl, Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Isoxazolinyll, Oxazolinyll, Thiazolinyll, Pyrazolinyll,

Imidazoliny, Naphthyl, Chinoliny, Isochinoliny, Cinnoliny, Phthalaziny, Chinazoliny oder Chinoxaliny, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach durch OH, OA, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NAA',



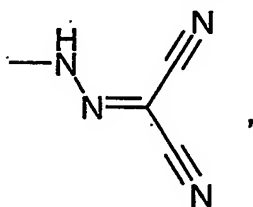
5

substituiert sein kann,

bedeutet;

in li B

unsubstituiertes oder einfach durch OR<sup>10</sup>, NO<sub>2</sub> oder



10

substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Pyridyl oder Pyridyl-N-oxid,

bedeutet;

15

in lj

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>

jeweils unabhängig voneinander Alkoxy mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

X

Methylen, Ethylen, Propylen oder Butylen,

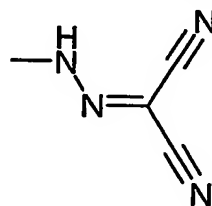
R<sup>3</sup>

H, A''R<sup>7</sup>, COA''R<sup>7</sup>, CON(A''R<sup>7</sup>)(A'''R<sup>7</sup>) oder CO-NR<sup>10</sup>-Het,

A'', A''' jeweils unabhängig voneinander fehlt oder Alkylen mit 1-10 C-Atomen, worin eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch NH oder NR<sup>9</sup> ersetzt sein kann,

A'', A''' zusammen auch eine Alkylenkette mit 2-7 C-Atomen, worin eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch NH oder NR<sup>9</sup> ersetzt sein kann,

B unsubstituiertes oder einfach durch OR<sup>10</sup>, NO<sub>2</sub>,



NH<sub>2</sub> oder NHCOOA''R<sup>7</sup> substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Pyridyl oder Pyridyl-N-oxid,

R<sup>7</sup> H, COOH, NHA oder NAA',

R<sup>9</sup> Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

R<sup>10</sup> H oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

A, A' jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,

Het einen einkernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N-Atomen, der ein- oder zweifach durch Alkyl mit 1-6 C-Atomen substituiert sein kann,

bedeuten;

in Ik R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander Alkoxy mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

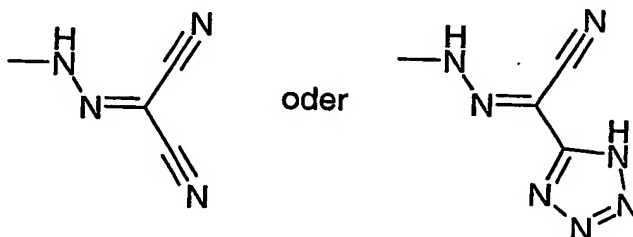
X Methylen, Ethylen, Propylen oder Butylen,

R<sup>3</sup> H, A''R<sup>7</sup>, COA''R<sup>7</sup>, CON(A''R<sup>7</sup>)(A'''R<sup>7</sup>) oder CO-NR<sup>10</sup>-Het,

A'', A''' jeweils unabhängig voneinander fehlt oder Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch NH oder NR<sup>9</sup> ersetzt sein kann,

A'', A''' zusammen auch eine Alkylenkette mit 2-7 C-Atomen, worin eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch NH oder NR<sup>9</sup> ersetzt sein kann,

B unsubstituiertes oder einfach durch OR<sup>10</sup>, NO<sub>2</sub>,



NH<sub>2</sub> oder NHCOOA''R<sup>7</sup> substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Pyridyl oder Pyridyl-N-oxid,

R<sup>7</sup> H, COOH, NHA oder NAA',

R<sup>9</sup> Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

R<sup>10</sup> H oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

A, A' jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,

Het einen einkernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N-Atomen, der ein- oder zweifach durch Alkyl mit 1-6 C-Atomen substituiert sein kann,

bedeuten;

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Stereoisomere und E/Z-Isomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie

Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

In den Verbindungen der Formeln II, III, IV, V, VI und VII haben  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X und B die angegebenen Bedeutungen, insbesondere die angegebenen bevorzugten Bedeutungen.

Die Ausgangsstoffe der Formel II sind teilweise bekannt. Sofern sie nicht bekannt sind, können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

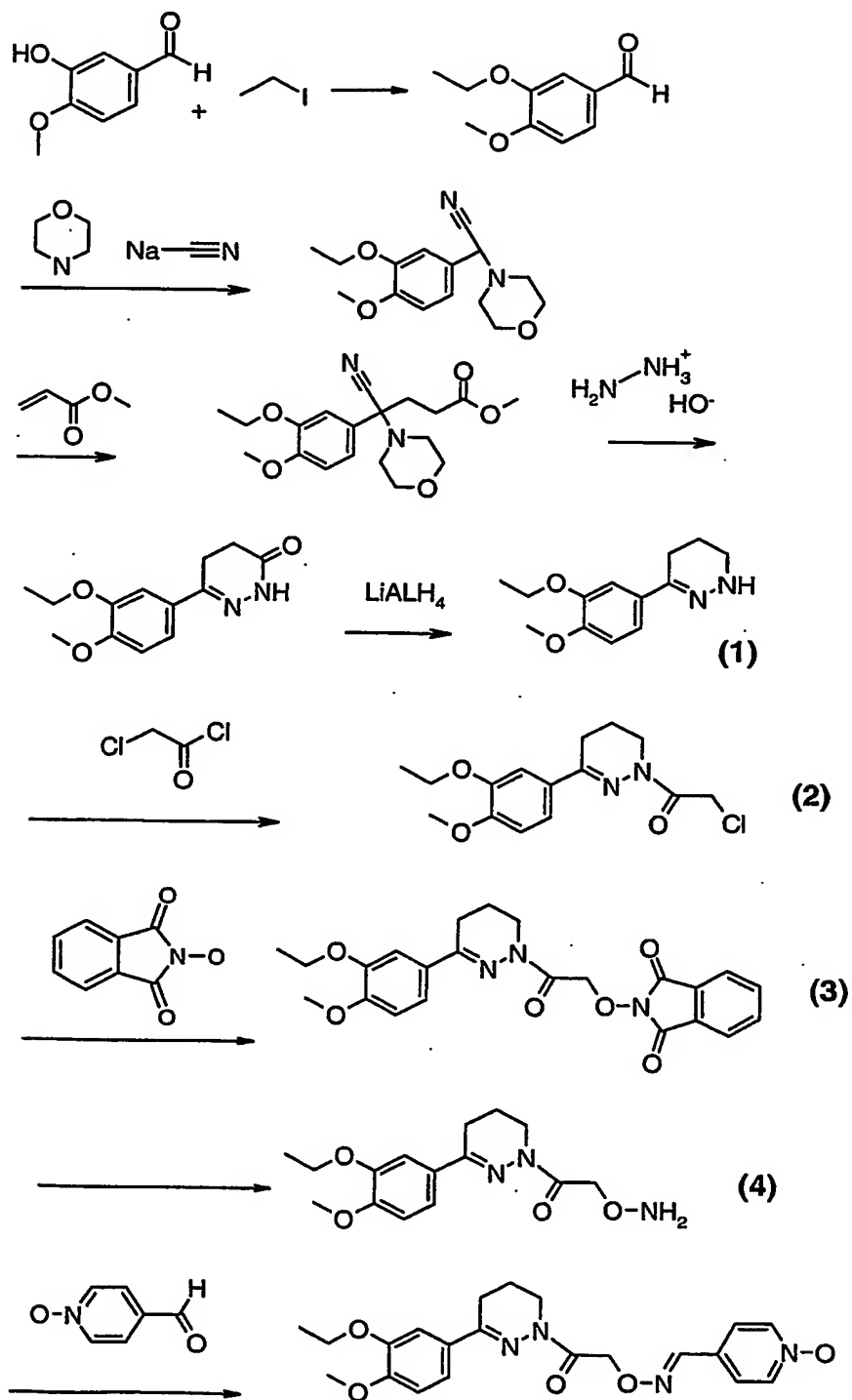
Die Ausgangsstoffe der Formel III sind teilweise bekannt. Sofern sie nicht bekannt sind, können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt. Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen.

Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

Verbindungen der Formel I werden vorzugsweise z.B. nach dem folgenden Reaktionsschema hergestellt:

24



Im einzelnen erfolgt die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit den Verbindungen der Formel III in Gegenwart oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen etwa -20 und etwa 150°, vorzugsweise zwischen 20 und 100°.

5

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat, oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

10

15

20

Verbindungen der Formel I können weiterhin erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V umsetzt.

25

Die Ausgangsstoffe der Formel IV sind teilweise bekannt. Sofern sie nicht bekannt sind, können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Die Ausgangsstoffe der Formel V sind teilweise bekannt. Sofern sie nicht bekannt sind, können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

30

In den Verbindungen der Formel V bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine freie oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie

z.B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

5 Derartige Reste zur Aktivierung der Carboxygruppe in typischen Acylierungsreaktionen sind in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;) beschrieben.

10 Aktivierte Ester werden zweckmäßig in situ gebildet, z. B. durch Zusatz von HOBt oder N-Hydroxysuccinimid.

Die Umsetzung erfolgt bei Temperaturen und in Lösungsmitteln wie für die Umsetzung von Verbindungen der Formel II mit solchen der Formel III beschrieben.

15

20 Verbindungen der Formel I können weiterhin erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel VI mit Verbindungen der Formel VII umsetzt.

Die Ausgangsstoffe der Formel VI sind teilweise bekannt. Sofern sie nicht bekannt sind, können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

25 Die Ausgangsstoffe der Formel VII sind teilweise bekannt. Sofern sie nicht bekannt sind, können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

30 In den Verbindungen der Formel VI bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine freie oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy)

oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

5 Die Umsetzung erfolgt bei Temperaturen und in Lösungsmitteln wie für die Umsetzung von Verbindungen der Formel II mit solchen der Formel III beschrieben.

10 Verbindungen der Formel I können ferner erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt.

15 Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise  
20 solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOR" tragen, worin R" eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

25 Bevorzugte Ausgangsstoffe sind auch die Oxadiazolderivate, die in die entsprechenden Amidinoverbindungen überführt werden können.

30 Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

35 Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen

Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC (tert.-Butyloxycarbonyl), 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzyloxy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. Benzyl, 4-Methoxybenzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl, tert.-Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert.-Butyl besonders bevorzugt sind.

- Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder
- 5 Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen Inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether
- 10 wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet,
- 15 Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).
- 20 Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.
- 25 Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ, Benzyl oder die Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als
- 30 Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe
- 35 gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Trifluormethylbenzol, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykoether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Ester können z.B. mit Essigsäure oder mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

Ferner kann man freie Amino- und/oder Hydroxygruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, oder mit  $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-OEt}$  umsetzen, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und /oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°.

Es ist ferner möglich, eine Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I umzuwandeln, indem man einen oder mehrere Rest(e)  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  und/oder B in einen oder mehrere andere Reste  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  und/oder B umwandelt, z.B. indem man

- i) einen Ether oder Ester spaltet,
- ii) eine OH-Funktion alkyliert oder acyliert,
- iii) ein Amin reduktiv alkyliert, wobei mit Aldehyden und komplexen Hydriden umgesetzt wird,
- iv) eine Aminogruppe mit Malodinitril umsetzt,

- v) eine Nitrogruppe (beispielsweise durch Hydrierung an Raney-Nickel oder Pd-Kohle in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol) zu einer Aminogruppe reduziert,
- vi) eine Cyangruppe in eine Tetrazolgruppe umwandelt,
- 5 vii) eine Carboxygruppe durch Umsetzung mit Alkoholen verestert und/oder
- viii) eine Nitrogruppe unter hydrogenolytischen Bedingungen alkyliert, wobei ein alkyliertes Amin erhalten wird.

#### 10 Pharmazeutische Salze und andere Formen

Die genannten erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich in ihrer endgültigen Nichtsalzform verwenden. Andererseits umfaßt die vorliegende Erfindung auch die Verwendung dieser Verbindungen in Form ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze, die von verschiedenen  
15 organischen und anorganischen Säuren und Basen nach fachbekannten Vorgehensweisen abgeleitet werden können. Pharmazeutisch unbedenkliche Salzformen der Verbindungen der Formel I werden größtenteils konventionell hergestellt. Sofern die Verbindung der Formel I eine Carbonsäuregruppe enthält, läßt sich eines ihrer geeigneten  
20 Salze dadurch bilden, daß man die Verbindung mit einer geeigneten Base zum entsprechenden Basenadditionssalz umsetzt. Solche Basen sind zum Beispiel Alkalimetallhydroxide, darunter Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid und Lithiumhydroxid; Erdalkalimetallhydroxide wie Bariumhydroxid und Calciumhydroxid; Alkalimetallalkoholate, z.B.  
25 Kaliummethanolat und Natriumpropanolat; sowie verschiedene organische Basen wie Piperidin, Diethanolamin und N-Methylglutamin. Die Aluminiumsalze der Verbindungen der Formel I zählen ebenfalls dazu. Bei bestimmten Verbindungen der Formel I lassen sich Säureadditionssalze dadurch bilden, daß man diese Verbindungen mit  
30 pharmazeutisch unbedenklichen organischen und anorganischen Säuren, z.B. Halogenwasserstoffen wie Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff oder Jodwasserstoff, anderen Mineralsäuren und ihren entsprechenden Salzen wie Sulfat, Nitrat oder Phosphat und der-

gleichen sowie Alkyl- und Monoarylsulfonaten wie Ethansulfonat, Toluolsulfonat und Benzolsulfonat, sowie anderen organischen Säuren und ihren entsprechenden Salzen wie Acetat, Tartrat, Maleat, Succinat, Citrat, Benzoat, Salicylat, Ascorbat und dergleichen behandelt. Dementsprechend zählen zu pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalzen der Verbindungen der Formel I die folgenden: Acetat, Adipat, Alginate, Arginate, Aspartat, Benzoat, Benzolsulfonat (Besylat), Bisulfat, Bisulfit, Bromid, Butyrat, Kampferat, Kampfersulfonat, Caprylat, Chlorid, Chlorbenzoat, Citrat, Cyclopentanpropionat, Digluconat, Dihydrogenphosphat, Dinitrobenzoat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Fumarat, Galacterat (aus Schleimsäure), Galacturonat, Glucoheptanoat, Gluconat, Glutamat, Glycerophosphat, Hemisuccinat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, 2-Hydroxyethansulfonat, Iodid, Isethionat, Isobutyrate, Lactat, Lactobionat, Malat, Maleat, Malonat, Mandelat, Metaphosphat, Methansulfonat, Methylbenzoat, Monohydrogenphosphat, 2-Naphthalinsulfonat, Nicotinat, Nitrat, Oxalat, Oleat, Pamoat, Pectinat, Persulfat, Phenylacetat, 3-Phenylpropionat, Phosphat, Phosphonat, Phthalat, was jedoch keine Einschränkung darstellt.

Weiterhin zählen zu den Basensalzen der erfindungsgemäßen Verbindungen Aluminium-, Ammonium-, Calcium-, Kupfer-, Eisen(III)-, Eisen(II)-, Lithium-, Magnesium-, Mangan(III)-, Mangan(II), Kalium-, Natrium- und Zinksalze, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll. Bevorzugt unter den oben genannten Salzen sind Ammonium; die Alkalimetallsalze Natrium und Kalium, sowie die Erdalkalimetallsalze Calcium und Magnesium. Zu Salzen der Verbindungen der Formel I, die sich von pharmazeutisch unbedenklichen organischen nicht-toxischen Basen ableiten, zählen Salze primärer, sekundärer und tertiärer Amine, substituierter Amine, darunter auch natürlich vorkommender substituierter Amine, cyclischer Amine sowie basischer Ionenaustauscherharze, z.B. Arginin, Betain, Koffein, Chlorprocain, Cholin, N,N'-Dibenzylethylen-

diamin (Benzathin), Dicyclohexylamin, Diethanolamin, Diethylamin, 2-Diethylaminoethanol, 2-Dimethylaminoethanol, Ethanolamin, Ethylen-diamin, N-Ethylmorpholin, N-Ethylpiperidin, Glucamin, Glucosamin, Histidin, Hydrabamin, Iso-propylamin, Lidocain, Lysin, Meglumin, N-Methyl-D-glucamin, Morpholin, Piperazin, Piperidin, Polyaminharze, Procain, Purine, Theobromin, Triethanolamin, Triethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin sowie Tris-(hydroxymethyl)-methylamin (Tromethamin), was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die basische stickstoffhaltige Gruppen enthalten, lassen sich mit Mitteln wie (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) Alkylhalogeniden, z.B. Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- und tert.-Butylchlorid, -bromid und -iodid; Di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkylsulfaten, z.B. Dimethyl-, Diethyl- und Diamylsulfat; (C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>)Alkylhalogeniden, z.B. Decyl-, Dodecyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylchlorid, -bromid und -iodid; sowie Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkylhalogeniden, z.B. Benzylchlorid und Phenethylbromid, quarternisieren. Mit solchen Salzen können sowohl wasser- als auch öllösliche erfindungsgemäße Verbindungen hergestellt werden.

Zu den oben genannten pharmazeutischen Salzen, die bevorzugt sind, zählen Acetat, Besylat, Citrat, Fumarat, Gluconat, Hemisuccinat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Isethionat, Mandelat, Meglumin, Nitrat, Oleat, Phosphonat, Pivalat, Natriumphosphat, Stearat, Sulfat, Sulfosalicylat, Tartrat, Thiomalat, Tosylat und Tromethamin, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Die Säureadditionssalze basischer Verbindungen der Formel I werden dadurch hergestellt, daß man die freie Basenform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Säure in Kontakt bringt, wodurch man auf übliche Weise das Salz darstellt. Die freie Base läßt sich durch In-Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Base und Isolieren der freien Base auf übliche Weise regenerieren. Die freien Basenformen unter-

scheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Basenformen.

5

Wie erwähnt werden die pharmazeutisch unbedenklichen Basenadditionssalze der Verbindungen der Formel I mit Metallen oder Aminen wie Alkalimetallen und Erdalkalimetallen oder organischen Aminen gebildet. Bevorzugte Metalle sind Natrium, Kalium, Magnesium und Calcium. Bevorzugte organische Amine sind N,N'-Dibenzylethylen-

10

diamin, Chlorprocain, Cholin, Diethanolamin, Ethylendiamin, N-Methyl-D-glucamin und Procain.

15

Die Basenadditionssalze von erfindungsgemäßen sauren Verbindungen werden dadurch hergestellt, daß man die freie Säureform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Base in Kontakt bringt, wodurch man das Salz auf übliche Weise darstellt. Die freie Säure läßt sich durch In-Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Säure und Isolieren der freien Säure auf übliche Weise regenerieren. Die freien

20

Säureformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Säureformen.

25

Enthält eine erfindungsgemäße Verbindung mehr als eine Gruppe, die solche pharmazeutisch unbedenklichen Salze bilden kann, so umfaßt die Erfindung auch mehrfache Salze. Zu typischen mehrfachen Salzformen zählen zum Beispiel Bitartrat, Diacetat, Difumarat, Dimeglumin, Diphosphat, Dinatrium und Trihydrochlorid, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

30

Im Hinblick auf das oben Gesagte sieht man, daß unter dem Ausdruck "pharmazeutisch unbedenkliches Salz" im vorliegenden Zusammenhang ein Wirkstoff zu verstehen ist, der eine Verbindung der Formel I in der Form eines ihrer Salze enthält, insbesondere dann, wenn diese

5 Salzform dem Wirkstoff im Vergleich zu der freien Form des Wirkstoffs oder irgendeiner anderen Salzform des Wirkstoffs, die früher verwendet wurde, verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften verleiht. Die pharmazeutisch unbedenkliche Salzform des Wirkstoffs kann auch diesem Wirkstoff erst eine gewünschte pharmakokinetische Eigenschaft

10 verleihen, über die er früher nicht verfügt hat, und kann sogar die Pharmakodynamik dieses Wirkstoffs in bezug auf seine therapeutische Wirksamkeit im Körper positiv beeinflussen.

Zu den pharmakokinetischen Eigenschaften des Wirkstoffs, die günstig beeinflußt werden können, zählen z.B. die Art, wie dieser Wirkstoff

15 durch Zellmembranen hindurch transportiert wird, was wiederum die Absorption, Verteilung, biologische Umwandlung und Exkretion dieses Wirkstoffs direkt und positiv beeinflussen kann. Obwohl der Verabreichungsweg der pharmazeutischen Zusammensetzung wichtig ist und verschiedene anatomische, physiologische und pathologische Aspekte

20 die biologische Verfügbarkeit entscheidend beeinflussen können, hängt die Löslichkeit des Wirkstoffs üblicherweise von der Art seiner jeweiligen Salzform, die verwendet wird, ab. Weiterhin ist dem Fachmann deutlich, daß eine wäßrige Lösung des Wirkstoffs für die rascheste Absorption

25 des Wirkstoffs in den Körper eines behandelten Patienten sorgt, während Lipidlösungen und -suspensionen sowie feste Dosierungsformen zu einer weniger raschen Absorption des Wirkstoffs führen.

Die orale Aufnahme eines Wirkstoffs der Formel I stellt aus Sicherheits-, Bequemlichkeits- und Sparsamkeitsgründen den am stärksten bevorzugten Verabreichungsweg dar, die Absorption einer derartigen oralen

30 Dosierungsform kann jedoch durch physikalische Eigenschaften wie

Polarität, durch Reizung der Magen-Darm-Schleimhaut hervorgerufenen Erbrechen, Abbau durch Verdauungsenzyme und niedrigen pH, ungleichmäßige Absorption oder Propulsion in Gegenwart von Nahrungsmitteln oder anderen Arzneistoffen sowie Stoffwechsel durch Enzyme der Schleimhaut, der Darmflora oder der Leber gestört werden. Die Formulierung des Wirkstoffs als unterschiedliche pharmazeutisch unbedenkliche Salzformen kann zur Überwindung oder Verringerung eines oder mehrerer der oben genannten Probleme im Zusammenhang mit der Absorption oraler Dosierungsformen wirksam sein.

Eine gemäß den hier beschriebenen Verfahren hergestellte Verbindung der Formel I läßt sich aus der Reaktionsmischung, in der sie endgültig hergestellt wird, auf jedem beliebigen üblichen Weg, mit dem der Chemiker auf dem Gebiet der organischen Synthese vertraut ist, abtrennen. Die abgetrennten Verbindungen lassen sich nach bekannten Verfahren reinigen. Für die Trennung und Reinigung lassen sich verschiedene Verfahren und Techniken verwenden, darunter z.B. Destillation, Umkristallisieren, Säulenchromatographie, Ionenaustauschchromatographie, Gelchromatographie, Affinitätschromatographie, präparative Dünnschichtchromatographie sowie Lösungsmittel-extraktion.

### Stereoisomere

Eine Verbindung, die der Formel I entspricht, kann dergestalt sein, daß die Atome, aus denen sie besteht, trotz identischer Verknüpfungen räumlich auf zwei oder mehr Wege angeordnet sein können. Diese Verbindung liegt infolgedessen in Form von Stereoisomeren vor. Cis-trans-Isomerie ist nur eine Art der Stereoisomerie. Sind die Stereoisomere Bild und Spiegelbild, die nicht zur Deckung gebracht werden können, so handelt es sich um Enantiomere mit Chiralität oder Händigkeit, da ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome in der sie bildenden Struktur vorliegen. Enantiomere sind optisch aktiv und daher

unterscheidbar, da sie die Ebene von polarisiertem Licht gleich stark, jedoch in entgegengesetzte Richtungen drehen.

5 Liegen in einer Verbindung der Formel I zwei oder mehr asymmetrische Kohlenstoffatome vor, so existieren an jedem dieser Kohlenstoffatome zwei mögliche Konfigurationen. Liegen zwei asymmetrische Kohlenstoffatome vor, existieren zum Beispiel vier mögliche Stereoisomere. Weiterhin lassen sich diese vier möglichen Stereoisomere in sechs mögliche Stereoisomerenpaare einteilen, die sich voneinander unterscheiden. Ein  
10 Molekülpaar mit mehr als einem asymmetrischen Kohlenstoff muß an jedem asymmetrischen Kohlenstoff unterschiedliche Konfigurationen aufweisen, um als Enantiomere zu gelten. Diejenigen Paare, die sich nicht wie Enantiomere verhalten, weisen eine unterschiedliche stereochemische Beziehung auf, die als diastereomere Beziehung  
15 bezeichnet wird. Stereoisomere, die keine Enantiomere sind, werden als Diastereoisomere oder häufiger Diastereomere bezeichnet.

Alle diese gut bekannten Aspekte der Stereochemie der Verbindungen der Formel I werden als Teil der vorliegenden Erfindung betrachtet. Die  
20 vorliegende Erfindung umfaßt daher Verbindungen der Formel I, die Stereoisomere sind, und, falls es sich bei diesen um Enantiomere handelt, die einzelnen Enantiomere, racemische Mischungen dieser Enantiomere sowie künstliche, d.h. synthetische Mischungen, die Anteile dieser Enantiomere enthalten, die sich von den in einer  
25 racemischen Mischung beobachteten Anteilen dieser Enantiomere unterscheiden. Umfaßt eine Verbindung der Formel I Stereoisomere, bei denen es sich um Diastereomere handelt, so umfaßt diese Verbindung die einzelnen Diastereomere sowie Mischungen von zwei oder mehr beliebigen dieser Diastereomeren in beliebigen Anteilen.

30

Zur Erläuterung soll folgendes dienen: existiert ein einziges asymmetrisches Kohlenstoffatom in einer Verbindung der Formel I, was

zu ihren (-)(R)- und (+)(S)-Enantiomeren führt, so umfaßt diese Verbindung alle ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salzformen, Prodrugs und Metaboliten, die therapeutisch wirksam und nützlich zur Behandlung der bzw. Vorbeugung gegen die im weiteren Text

5 beschriebenen Erkrankungen und Leiden sind. Liegt eine Verbindung der Formel I in Form von (-)(R)- und (+)(S)-Enantiomeren vor, so umfaßt diese Verbindung auch das (+)(S)-Enantiomer allein oder das (-)(R)-Enantiomer allein, wenn die therapeutische Wirksamkeit insgesamt, im wesentlichen oder hauptsächlich in nur einem dieser Enantiomere

10 vorliegt bzw. wenn unerwünschte Nebenwirkungen in nur einem dieser Enantiomere vorliegen. Falls zwischen den biologischen Eigenschaften der beiden Enantiomere im wesentlichen kein Unterschied existiert, so umfaßt diese Verbindung der Formel I weiterhin das (+)(S)-Enantiomer und das (-)(R)-Enantiomer gemeinsam als racemische Mischung oder

15 nichtracemische Mischung in einem beliebigen Verhältnis von entsprechenden Anteilen.

Die spezifischen biologischen Wirkungen bzw. physikalischen und chemischen Eigenschaften eines Paares oder Satzes von

20 Enantiomeren einer Verbindung der Formel I – falls vorhanden – können zum Beispiel zur Bildung eines therapeutischen Endprodukts die Verwendung dieser Enantiomere in bestimmten Verhältnissen nahelegen. Zur Veranschaulichung soll folgendes dienen: falls ein Enantiomerenpaar existiert, können die Enantiomere in Verhältnissen

25 wie 90% (R) - 10% (S), 80% (R) - 20% (S), 70% (R) - 30% (S), 60% (R) - 40% (S), 50% (R) - 50% (S), 40% (R) - 60% (S), 30% (R) - 70% (S), 20% (R) - 80% (S) und 10% (R) - 90% (S) verwendet werden. Nach der Auswertung der Eigenschaften der verschiedenen Enantiomeren einer Verbindung der Formel I – falls solche existieren – läßt sich die

30 entsprechende Menge eines oder mehrerer dieser Enantiomere mit bestimmten erwünschten Eigenschaften, die das therapeutische Endprodukt bilden, auf einfache Weise ermittelt werden.

### Isotope

Es ist weiterhin vorgesehen, daß eine Verbindung der Formel I isotopenmarkierte Formen davon umfaßt. Eine isotopenmarkierte Form einer Verbindung der Formel I ist mit dieser Verbindung bis auf die Tatsache, daß eines oder mehrere Atome der Verbindung durch ein Atom bzw. Atome mit einer Atommasse oder Massenzahl ersetzt wurden, die sich von der Atommasse oder Massenzahl des Atoms, das üblicherweise natürlich vorkommt, unterscheidet, identisch. Zu den Isotopen, die leicht im Handel erhältlich sind und in eine Verbindung der Formel I nach gut bekannten Verfahren eingebaut werden können, zählen zum Beispiel Isotope von Wasserstoff, Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff, Phosphor, Fluor und Chlor, z.B.  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  bzw.  $^{36}\text{Cl}$ . Eine Verbindung der Formel I, eines ihrer Prodrugs oder jeweils ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon, die eines oder mehrere der oben genannten Isotope und/oder andere Isotope von anderen Atomen enthält, ist als Bestandteil der vorliegenden Erfindung vorgesehen. Eine isotopenmarkierte Verbindung der Formel I läßt sich auf vielerlei nützliche Art verwenden. Zum Beispiel eignet sich eine isotopenmarkierte Verbindung der Formel I, in die z.B. ein Radioisotop wie  $^3\text{H}$  oder  $^{14}\text{C}$  eingebaut worden ist, für Assays zur Verteilung des Arzneistoffs und/oder Substratgewebes. Diese Radioisotope, d.h. Tritium ( $^3\text{H}$ ) und Kohlenstoff-14 ( $^{14}\text{C}$ ), sind aufgrund ihrer einfachen Herstellung und ausgezeichneten Nachweisbarkeit besonders bevorzugt. Der Einbau schwererer Isotope, z.B. Deuterium ( $^2\text{H}$ ), in eine Verbindung der Formel I weist therapeutische Vorteile aufgrund der höheren Stabilität dieser isotopenmarkierten Verbindung im Metabolismus auf. Höhere Stabilität in Metabolismus bedeutet unmittelbar eine erhöhte Halbwertszeit in vivo oder niedrigere Dosierungen, was unter den meisten Umständen eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung darstellen würde. Eine isotopenmarkierte Verbindung der Formel I läßt sich üblicherweise

durch Durchführung der in den Syntheschemata und der damit in Zusammenhang stehenden Beschreibung, im Beispielteil und im Herstellungsteil im vorliegenden Text offenbarten Vorgehensweisen herstellen, wobei ein nicht isoto­penmarkierter Reaktionspartner durch  
5 einen leicht verfügbaren isoto­penmarkierten Reaktionspartner ersetzt wird.

Zur Manipulation des oxidativen Metabolismus der Verbindung über den primären kinetischen Isotopeneffekt kann auch Deuterium ( $^2\text{H}$ ) in eine  
10 Verbindung der Formel I eingebaut werden. Beim primären kinetischen Isotopeneffekt handelt es sich um eine Veränderung der Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion aufgrund des Austausches isotopischer Kerne, was wiederum durch die Änderung der für die Bildung kovalenter Bindungen im Anschluß an diesen isotopischen Austausch erforder-  
15 lichen Grundzustandsenergien verursacht wird. Der Austausch eines schwereren Isotops führt üblicherweise zu einer Erniedrigung der Grundzustandsenergie für eine chemische Bindung und verursacht so eine Verringerung der Geschwindigkeit bei einem geschwindigkeits-limitierenden Bindungsbruch. Findet der Bindungsbruch an bzw. in der  
20 Nähe einer Sattelpunktregion entlang der Koordinate einer Reaktion mit mehreren Produkten statt, so können sich die Produktverteilungsverhältnisse stark ändern. Zur Erläuterung: Wird Deuterium an ein Kohlenstoffatom in einer nichtaustauschbaren Position gebunden, so sind Geschwindigkeitsunterschiede von  $k_M/k_D = 2-7$  typisch. Wird dieser  
25 Geschwindigkeitsunterschied erfolgreich auf eine oxidationsanfällige Verbindung der Formel I angewandt, so kann sich dadurch das Profil dieser Verbindung in vivo drastisch ändern und zu verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften führen.

30 Bei der Entdeckung und Entwicklung von Therapeutika versucht der Fachmann, pharmakokinetische Parameter zu optimieren und gleichzeitig wünschenswerte In-vitro-Eigenschaften beizubehalten. Man

kann vernünftig annehmen, daß viele Verbindungen mit schlechten pharmakokinetischen Profilen gegenüber dem oxidativen Metabolismus anfällig sind. Aus derzeitig verfügbaren In-vitro-Assays mit Lebermikrosomen erhält man wertvolle Informationen über den Verlauf dieses oxidativen Metabolismus, aufgrund dessen wiederum deuterierte Verbindungen der Formel I mit einer verbesserten Stabilität durch Resistenz gegenüber einem derartigen oxidativen Metabolismus rational gestaltet werden können. So gelangt man zu wesentlichen Verbesserungen der pharmakokinetischen Profile der Verbindungen der Formel I, die sich quantitativ als erhöhte In-vivo-Halbwertszeit ( $T/2$ ), Konzentration bei maximaler therapeutischer Wirkung ( $C_{max}$ ), Fläche unter der Dosis-Wirkungskurve (AUC) sowie F und als verringerte Clearance, Dosis und Materialkosten ausdrücken lassen.

Zur Veranschaulichung des Obigen soll folgendes dienen: eine Verbindung der Formel I mit mehrfachen potentiellen Angriffsstellen für den oxidativen Metabolismus, z.B. Wasserstoffatome an einem Benzylrest und Wasserstoffatome, die an ein Stickstoffatom gebunden sind, wird als Reihe von Analogen hergestellt, in denen verschiedene Kombinationen von Wasserstoffatomen durch Deuteriumatome ersetzt werden, so daß einige, die meisten oder alle dieser Wasserstoffatome durch Deuteriumatome ersetzt sind. Durch Bestimmungen der Halbwertszeit gelangt man zu einer günstigen und genauen Bestimmung, wie sehr sich die Verbesserung der Widerstandsfähigkeit gegenüber oxidativen Metabolismen verbessert hat. Auf diese Weise wird bestimmt, daß aufgrund eines derartigen Austausches von Wasserstoff gegen Deuterium die Halbwertszeit der Ausgangsverbindung um bis zu 100% verlängert werden kann.

Der Austausch von Wasserstoff gegen Deuterium in einer Verbindung der Formel I läßt sich auch dazu verwenden, um zu einer günstigen Änderung des Stoffwechselproduktspektrums der Ausgangsverbindung

5 zwecks Verringerung oder Ausschluß von unerwünschten toxischen  
Stoffwechselprodukten zu gelangen. Entsteht zum Beispiel ein  
toxisches Stoffwechselprodukt aufgrund der Spaltung einer oxidativen  
Kohlenstoff-Wasserstoff (C-H)-Bindung kann vernünftigerweise ange-  
nommen werden, daß das deuterierte Analog die Produktion des  
10 unerwünschten Stoffwechselprodukts wesentlich verringert oder  
ausschließt, sogar dann, wenn es sich bei der jeweiligen Oxidation nicht  
um einen geschwindigkeitsbestimmenden Schritt handelt. Weitere  
Informationen zum Stand der Technik in bezug auf den Austausch von  
Wasserstoff gegen Deuterium finden sich z.B. bei Hanzlik et al., J. Org.  
Chem. **55**, 3992-3997, 1990, Reider et al., J. Org. Chem. **52**, 3326-  
3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. **14**, 1-40, 1985, Gillette et al.,  
Biochemistry **33**(10), 2927-2937, 1994, und Jarman et al., Carcino-  
genesis **16**(4), 683-688, 1993.

15

### Therapeutische Anwendungen

Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung von Verbindungen der  
Formel I zur Behandlung von Myocarderkrankungen.

20

Koronare Herzerkrankungen stellen die häufigste Todesursache in der  
westlichen Welt dar. Bei einem kritisch verengten Herzkranzgefäß kann  
ein reduzierter Blutstrom zu Myokardischämie führen. Wird mit einer  
Reperfusion begonnen, so führt dies je nach der Schwere des vorange-  
gangenen Ischämieschubs zu einer reversiblen oder nichtreversiblen  
25 Schädigung des Myokards, die durch langandauernde Depression oder  
den irreversiblen Verlust der Kontraktionsfähigkeit gekennzeichnet ist.  
Je nach der Größe der betroffenen Myokardregion kann es zu einem  
akuten oder chronischen Herzversagen kommen.

30

Ein besonderes klinisches Problem bei dem oben beschriebenen Fall ist  
die Entstehung einer Restenose nach anfänglich erfolgreicher Reper-

fusion durch PTKA, auch nach Implantation eines Stents, nach Thrombolyse oder nach Transplantation eines aorto-koronaren Bypasses. Aus experimentellen Tierversuchen wie klinischen Versuchen gibt es Hinweise, daß bei den verschiedenen oben genannten Herzerkrankungen, d.h. koronare Herzerkrankung selbst, reversible oder irreversible Myokardischämie/Reperfusionsschädigung, akutes oder chronisches Herzversagen und Restenose, darunter auch In-Stent-Restenose und Stent-in-Stent-Restenose, Entzündungsvorgänge eine zufällige Rolle spielen. An diesen Entzündungsvorgängen sind existierende sowie einwandernde Makrophagen sowie Neutrophile und TH<sub>1</sub>- und TH<sub>2</sub>-Helferzellen beteiligt. Diese Leukozytenreaktion führt zu dem charakteristischen Cytokinmuster, an dem TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2 und IL-6 sowie IL-10 und IL-13 beteiligt sind (Pulkki KJ: Cytokines and cardiomyocyte death. *Ann. Med.* **1997** 29: 339-343).

Birks EJ, Yacoub MH: The role of nitric oxide and cytokines in heart failure. *Coron.Artery.Dis.* **1997** 8: 389-402).

Die Bildung dieser Spezies wurde an menschlichen Patienten mit Myokardischämie nachgewiesen. Im Tiermodell zeigt sich, daß die Cytokinproduktion der Einwanderung peripherer Makrophagen und Neutrophilen korreliert ist, wodurch die Schädigung in das noch intakte Myokard verschleppt werden kann.

Der wichtigste Faktor bei der Cytokinantwort ist jedoch TNF- $\alpha$ , der entzündliche und pro-apoptotische Reaktionen vereinigt und außerdem eine direkte negativ-ionotrope Wirkung auf die Herzmyozyten ausübt. (Ceconi C, Curello S, Bachetti T, Corti A, Ferrari R: Tumor necrosis factor in congestive heart failure: a mechanism of disease for the new millennium? *Prog.Cardiovasc.Dis.* **1998** 41: 25-30.

Mann DL: The effect of tumor necrosis factor-alpha on cardiac structure and function: a tale of two cytokines. *J.Card.Fail.* **1996** 2: S165-S172.

Squadrito F, Altavilla D, Zingarelli B, et al.: Tumor necrosis factor involvement in myocardial ischaemia-reperfusion injury. Eur.J.Pharmacol. **1993** 237: 223-230).

5 An Tiermodellen des Myokardinfarkts wurde gezeigt, daß TNF- $\alpha$  während der Reperfusionsphase rasch freigesetzt wird (Herskowitz A, Chai S, Ansari AA, Wesselingh S: Cytokine mRNA expression in postischemic/reperfused myocardium. Am.J.Pathol. **1995** 146: 419-428) und daß die Schutzwirkungen von Arzneistoffen wie Dexamethason (Arras M, Strasser R, Mohri M, et al.: Tumor necrosis factor-alpha is expressed by monocytes/macrophages following cardiac microembolization and is antagonized by cyclosporine. Basic.Res.Cardiol. **1998** 93: 97-107), Cyclosporin A (Arras M, Strasser R, Mohri M, et al.: Tumor necrosis factor-alpha is expressed by monocytes/macrophages following cardiac microembolization and is antagonized by cyclosporine. Basic.Res.Cardiol. **1998** 93: 97-107. Squadrito F, Altavilla D, Squadrito G, et al.: Cyclosporin-A reduces leukocyte accumulation and protects against myocardial ischaemia reperfusion injury in rats. Eur.J.Pharmacol. **1999** 364: 159-168) oder Cloricromen (Squadrito F, Altavilla D, Zingarelli B, et al.: The effect of cloricromene, a coumarine derivate, on leukocyte accumulation, myocardial necrosis and TNF-alpha production in myocardial ischaemia-reperfusion injury. Life Sci. **1993** 53: 341-355) mit einer Verringerung von zirkulierendem TNF-  $\alpha$  einhergehen.

25 PDE IV-Inhibitoren der Formel I sind wirksame Antagonisten der Makrophagen- und T-Zellen-Cytokinproduktion. Sie hemmen außerdem die Proliferation von T-Zellen. Die Hemmung von PDE IV kann daher eine günstige Wirkung bei denjenigen Myokarderkrankungen, bei denen ein kausaler Zusammenhang mit der Cytokinproduktion und mit entzündlichen Vorgängen besteht, ausüben.

30

Im Vergleich mit PDE III-Inhibitoren und dem frühen PDE IV-Inhibitoren Rolipram fehlen bevorzugten PDE IV-Inhibitoren hämodynamische Nebenwirkungen, die bei der Behandlung der am meisten Herz-Kreislauf-Störungen zu einer Einschränkung der Dosis führen können.

Das Ziel der Erfindung bestand darin, neue Verwendungsmöglichkeiten von Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften zu entdecken, insbesondere von denjenigen, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze äußerst wertvolle pharmakologische Eigenschaften mit guter Verträglichkeit zur Behandlung von Myokarderkrankungen in sich vereinigen.

Die Erfindung sieht vorzugsweise die Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Myokarderkrankungen vor, wobei diese Myokarderkrankungen entzündliche und immunologische Merkmale aufweisen.

Am stärksten bevorzugt sieht die Erfindung die Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von koronaren Herzerkrankungen, reversibler oder irreversibler Myokardischämie/Reperfusionsschädigung, akutem oder chronischem Herzversagen und Restenose, darunter auch In-Stent-Restenose und Stent-in-Stent-Restenose, vor.

Bevorzugt sieht die Erfindung die Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von einer oder mehreren aus der Gruppe der folgenden Erkrankungen, krankhaften Störungen und Leiden vor:

Asthma jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder Asthma aus der Gruppe atopisches Asthma, nichtatopisches Asthma, allergisches Asthma, IgE-vermitteltes atopisches Asthma, Bronchialasthma, essentielles Asthma, Primärasthma, durch pathophysiologische Störungen hervorgerufenen endogenes Asthma, durch Umweltfaktoren hervorgerufenen exogenes Asthma, essentielles Asthma unbekannter oder inapparenter Ursache, nichtatopisches Asthma, bronchitisches Asthma, emphysematöses Asthma, durch Belastung induziertes Asthma, Berufsasthma, durch Bakterien-, Pilz-, Protozoen- oder Virusinfektion hervorgerufenen infektiellallergisches Asthma, nichtallergisches Asthma, inzipientes Asthma, "wheezy infant syndrome";

chronische oder akute Bronchokonstriktion, chronische Bronchitis, Obstruktion der kleinen Atemwege sowie Emphysem;

obstruktive oder entzündliche Atemwegserkrankung jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder eine obstruktive oder entzündliche Atemwegserkrankung aus der Gruppe Asthma; Staublunge, chronische eosinophile Pneumonie; chronischer obstruktive pulmonaler Krankheit (COPD); COPD inklusive chronische Bronchitis, Lungenemphysem oder damit assoziierte Atemnot, durch irreversible, fortschreitende Obstruktion der Atemwege gekennzeichnete COPD, Schocklunge (adult respiratory distress syndrome, ARDS) sowie Verschärfung der Überempfindlichkeit der Atemwege aufgrund Therapie mit anderen Arzneistoffen;

Staublunge jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder Staublunge aus der Gruppe Aluminose oder Aluminiumstaublunge, Anthrakose(-Asthma), Asbestose oder Asbeststaublunge, Chalikose oder Kalkstaublunge, durch Einatmen von Straußenfedernstaub verursachte Ptilose, durch Einatmung von Eisenteilchen verursachte

Siderose, Silikose oder Steinstaublunge, Byssinose oder Baumwollstaubpneumokoniose sowie Talkpneumokoniose;

5 Bronchitis jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder Bronchitis aus der Gruppe akute Bronchitis, akute laryngotracheale Bronchitis, durch Erdnüsse ausgelöste Bronchitis, Bronchialkatarrh, kruppöse Bronchitis, Bronchitis ohne Auswurf, infektiöse Asthma-bronchitis, Bronchitis mit Auswurf, Staphylokokken- oder Streptokokken-bronchitis; sowie Vesikulärbronchitis;

10 Bronchiektasie jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder Bronchiektasie aus der Gruppe zylindrische Bronchiektasie, sackförmige Bronchiektasie, spindelförmige Bronchiektasie, Bronchiolendilatation, zystische Bronchiektasie, Bronchiektasie ohne Auswurf, sowie follikuläre  
15 Bronchiektasie;

20 jahreszeitlich bedingte allergische Rhinitis, perenniale allergische Rhinitis, oder Sinusitis jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder Sinusitis aus der Gruppe eitriger oder nichteitriger Sinusitis, akute oder chronische Sinusitis, Ethmoiditis, Stirnhöhlen-entzündung, Kieferhöhlenentzündung oder Sphenoiditis;

25 rheumatoide Arthritis jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder rheumatoide Arthritis aus der Gruppe akute Arthritis, akute Gichtarthritis, primär-chronische Polyarthritis, Osteoarthrose, Infektarthritis, Lyme-Arthritis, progrediente Arthritis, Arthritis psoriatica, sowie Spondylarthritis;

30 Gicht sowie mit Entzündung assoziiertes Fieber bzw. mit Entzündung assoziierter Schmerz;

eine mit Eosinophilen in Zusammenhang stehende krankhafte Störung jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder eine mit Eosinophilen in Zusammenhang stehende krankhafte Störung aus der Gruppe Eosinophilie, eosinophiles Lungeninfiltrat, Löffler-Syndrom, chronische eosinophile Pneumonie, tropische Lungeneosinophilie, bronchopneumonische Aspergillose, Aspergillom, eosinophiles Granulom, allergische granulomatöse Angiitis bzw. Churg-Strauss-Syndrom, Polyarteriitis nodosa (PAN), sowie systemische Vasculitis necroticans;

10

atopische Dermatitis, allergische Dermatitis, oder allergisches oder atopisches Ekzem;

15

Nesselsucht jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder Nesselsucht aus der Gruppe immunbedingte Nesselsucht, Komplementbedingte Nesselsucht, durch Nesselsucht auslösendes Material induzierte Nesselsucht, durch physikalische Reize ausgelöste Nesselsucht, durch Streß ausgelöste Nesselsucht, idiopathische Nesselsucht, akute Nesselsucht, chronische Nesselsucht, angioneurotisches Ödem, Urticaria cholinergica, Kälteurtikaria in ihrer autosomal-dominanten Form oder in ihrer erworbenen Form, Kontakturtikaria, Urticaria gigantea sowie Papelurtikaria;

20

25

Konjunktivitis jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder Konjunktivitis aus der Gruppe Conjunctivitis actinica, akute katarrhalische Konjunktivitis, akute contagiöse Konjunktivitis, allergische Konjunktivitis, atopische Konjunktivitis, chronische katarrhalische Konjunktivitis, eitrige Konjunktivitis sowie Frühjahrsconjunktivitis;

30

Uveitis jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese oder Uveitis aus der Gruppe Entzündung der ganzen Uvea oder eines Teils davon, Uveitis anterior, Iritis, Cyclitis, Iridocyclitis, granulomatöse Uveitis,

nichtgranulomatöse Uveitis, phakoantigene Uveitis, Uveitis posterior, Choroiditis sowie Choriorethinitis;

Schuppenflechte;

5

multiple Sklerose jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder multiple Sklerose aus der Gruppe primär progrediente multiple Sklerose sowie multiple Sklerose mit schubweisem Verlauf und Neigung zu Remissionen;

10

Autoimmun-/Entzündungserkrankungen jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder eine Autoimmun-/Entzündungserkrankung aus der Gruppe autoimmunhämatologische Störungen, hämolytische Anämie, aplastische Anämie, aregenerative Anämie, idiopathische thrombozytopenie Purpura, systemischer Lupus erythematosus, Polychondritis, Skleroderm, Wegener-Granulomatose, Lichtkrankheit, chronisch-aktive Hepatitis, Myasthenia gravis, Stevens-Johnson-Syndrom, idiopathische Sprue, Autoimmun-Reizkolonerkrankungen, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, endokrine Opthamopathy, Basedow-Krankheit, Sarkoidose, Alveolitis, chronische Hypersensitivitäts-pneumonitis, primär biliäre Zirrhose, Insulinmangeldiabetes oder Typ 1 Diabetes mellitus, Uveitis anterior, granulomatöse Uveitis oder Uveitis posterior, Keratoconjunctivitis sicca, Keratoconjunctivitis epidemica, (diffuse) interstitielle Lungenfibrose, Lungenzirrhose, Mukoviszidose, Arthritis psoriatica, Glomerulonephritis mit und ohne Nephrose, akute Glomerulonephritis, idiopathische Nephrose, Minimal-Change-Nephropathie, entzündliche/ hyperproliferative Hauterkrankungen, Schuppenflechte, atopische Dermatitis, Kontaktdermatitis, allergische Kontaktdermatitis, familiärer gutartiger Pemphigus, Pemphigus erythematosus, Pemphigus foliaceus sowie Pemphigus vulgaris;

15

20

25

30

Vorbeugung einer Fremdtransplantatabstoßung nach  
Organtransplantation,

5        Reizdarm (inflammatory bowel disease, IBD) jeglicher Art,  
Ätiologie oder Pathogenese, oder Reizdarm aus der Gruppe ulzerative  
Kolitis (UC), kollagenöse Kolitis, Colitis polyposa, transmurale Kolitis  
sowie Morbus Crohn (CD);

10        septischer Schock jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese,  
oder septischer Schock aus der Gruppe Nierenversagen, akutes  
Nierenversagen, Kachexie, Malariakachexie, hypophysäre Kachexie,  
uremämische Kachexie, Herzkachexie, Cachexia suprarenalis bzw.  
Addison-Krankheit, karzinomatöse Kachexie sowie Kachexie auf Grund  
von Infektion durch Human Immunodeficiency Virus (HIV);

15

Leberschädigung;

pulmonaler Hochdruck sowie durch Sauerstoffmangel  
hervorgerufener pulmonaler Hochdruck;

20

Knochenschwunderkrankungen, primäre Osteoporose und  
sekundäre Osteoporose;

25

krankhafte Störungen des Zentralnervensystems jeglicher Art,  
Ätiologie oder Pathogenese, oder eine krankhafte Störung des Zentral-  
nervensystems aus der Gruppe Depression, Morbus Parkinson, Lern-  
und Gedächtnisstörungen, tardive Dyskinesie, Drogenabhängigkeit,  
arteriosklerotische Demenz, sowie Demenz als Begleiterscheinung von  
Chorea Huntington, Morbus Wilson, Paralysis agitans sowie Thalamus-  
atrophien;

30

Infektionen, insbesondere Virusinfektionen, wobei diese Viren die Produktion von  $\text{TNF-}\alpha$  in ihrem Wirt erhöhen oder wobei diese Viren gegenüber Hinaufregulierung von  $\text{TNF-}\alpha$  in ihrem Wirt empfindlich sind, so daß ihre Replikation oder andere wichtigen Aktivitäten behindert werden, darunter Viren aus der Gruppe HIV-1, HIV-2 und HIV-3, Zytomegalievirus, CMV; Grippe, Adenoviren und Herpesviren, darunter Herpes zoster und Herpes simplex;

Hefe- und Pilzinfektionen, wobei diese Hefen und Pilze gegenüber Hinaufregulierung durch  $\text{TNF-}\alpha$  empfindlich sind oder die  $\text{TNF-}\alpha$ -Produktion in ihrem Wirt auslösen, z.B. Pilzmeningitis, insbesondere bei gemeinsamer Verabreichung mit anderen Arzneistoffen der Wahl zur Behandlung systemischer Hefe- und Pilzinfektionen, darunter den Polymycinen, z.B. Polymycin B, Imidazolen, z.B. Clotrimazol, Econazol, Miconazol und Ketoconazol, den Triazolen, z.B. Fluconazol und Itranazol, sowie den Amphotericinen, z.B. Amphotericin B und liposomales Amphotericin B, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Ischämie-Reperfusionsschädigung, Autoimmundiabetes, retinale Autoimmunität, chronische lymphozytische Leukämie, HIV-Infektionen, Lupus erythematosus, Nieren- und Harnleitererkrankungen, krankhafte Urogenital- und Gastrointestinalstörungen, sowie Prostataerkrankungen.

Insbesondere eignen sich Verbindungen der Formel I zur Behandlung von (1) Entzündungserkrankungen und -leiden inklusive Gelenkentzündung, rheumatoide Arthritis, rheumatoide Spondylitis, Osteoarthritis, Reizdarm, ulzerative Kolitis, chronische Glomerulonephritis, Dermatitis sowie Morbus Crohn, (2) Erkrankungen und Leiden der Atemwege, inklusive Asthma, Schocklunge, chronische Pulmonitis,

Bronchitits, chronische obstruktive Atemwegerkrankung sowie Silikose, (3) Infektionskrankheiten und -leiden inklusive Sepsis, septischer Schock, endotoxischer Schock, gramnegative Sepsis, toxisches Schocksyndrom, durch Bakterien-, Virus- oder Pilzinfektionen hervorgerufenes Fieber bzw. Myalgie, sowie Grippe; (4) Immunerkrankungen und -leiden inklusive Autoimmundiabetes, systemischer Lupus erythematosus, GvH-Reaktion, Abstoßung von Fremdtransplantaten, multiple Sklerose, Schuppenflechte und allergische Rhinitis, sowie (5) weitere Erkrankungen und Leiden inklusive Knochenresorptionserkrankungen, Reperfusionsschädigung, sekundäre Kachexie aufgrund Infektion oder Malignität, sekundäre Kachexie aufgrund AIDS, Infektion mit Human Immune Deficiency Virus (HIV), oder AIDS-related-Complex (ARC), Keloidbildung, Narbengewebsbildung, Typ 1 Diabetes mellitus sowie Leukämie.

15

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin die Kombination einer Verbindung der Formel I zusammen mit einer oder mehreren Mitgliedern der folgenden Gruppe:

(a) Leukotrien-Biosyntheseinhibitoren: 5-Lipoxygenase (5-LO)-Inhibitoren und Antagonisten des 5-Lipoxygenase-aktivierenden Proteins (FLAP) aus der Gruppe Zileuton, ABT-761, Fenleuton, Tepoxalin, Abbott-79175, Abbott-85761, N-(5-substituierte) Thiophen-2-alkylsulfonamide, 2,6-di-tert.-Butylphenolhydrazone, die Klasse der Methoxytetrahydropyrane, darunter Zeneca ZD-2138, die Verbindung SB-210661 und die Klasse, zu der sie gehört, die Klasse der pyridinylsubstituierten 2-Cyannaphthalin-Verbindungen, darunter L 739,010, die Klasse der 2-Cyanchinolin-Verbindungen, darunter L-746,530, die Klassen der Indol- und Chinolinverbindungen, darunter MK-591, MK-886 und BAY x 1005; (b) Rezeptorantagonisten für die Leukotriene LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> und LTE<sub>4</sub> aus der Gruppe der Klasse der Phenothiazin-3-on-Verbindungen, darunter L-651,392, der Klasse der Amidinoverbindungen, darunter CGS-25019c, der Klasse der

30

Benzoxaolamine, darunter Ontazolast, der Klasse der Benzolcarb-  
oximidamide, darunter BIIL 284/260, sowie der Verbindungsklassen, zu  
denen Zafirlukast, Ablukast, Montelukast, Pranlukast, Verlukast (MK-  
679), RG-12525, Ro-245913, Iralukast (CGP 45715A) und BAY x 7195  
gehören; (c) PDE IV-Inhibitoren; (d) 5-Lipoxygenase-Inhibitoren (5-LO);  
oder Antagonisten des 5-Lipoxygenase-aktivierenden Proteins (FLAP);  
(e) Doppelinhibitoren der 5-Lipoxygenase (5-LO) und Antagonisten des  
blutplättchenaktivierenden Faktors (platelet activating factor PAF); (f)  
Leukotrienantagonisten (LTRAs) darunter LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> und LTE<sub>4</sub>-  
Antagonisten; (g) Antihistamin-H<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten, darunter  
Cetirizin, Loratadin, Desloratadin, Fexofenadin, Astemizol, Azelastin und  
Chlorpheniramin; (h) gastroprotektive H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten; (i) oral  
oder topisch verabreichte  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2$ -Adrenorezeptor-Agonist-  
Vasokonstriktor-Sympathomimetika zur Schleimhautabschwellung,  
darunter Propylhexedrin, Phenylephrin, Phenylpropanolamin,  
Pseudoephedrin, Naphazolinhydrochlorid, Oxymetazolinhydrochlorid,  
Tetrahydrozolinhydrochlorid, Xylometazolinhydrochlorid sowie  
Ethylnorepinephrinhydrochlorid; j)  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoragonisten  
in Kombination mit Inhibitoren der 5-Lipoxygenase (5-LO); (k)  
Anticholinergika, darunter Ipratropiumbromid, Tiotropiumbromid,  
Oxitropiumbromid, Pirenzepin sowie Telenzepin; (l)  $\beta_1$ - bis  $\beta_4$ -  
Adrenorezeptoragonisten, darunter Metaproterenol, Isoproterenol,  
Isoprenalin, Albuterol, Salbutamol, Formoterol, Salmeterol, Terbutalin,  
Orciprenalin, Bitolterolmesylat und Pirbuterol; (m) Methylxanthanine,  
darunter Theophyllin und Aminophyllin; (n) Natriumcromoglycat; (o)  
Muscarinrezeptor (M1, M2 und M3)-Antagonisten; (p) COX-1-Inhibitoren  
(NSAIDs); COX-2-selektive Inhibitoren, darunter Rofecoxib, sowie  
Stickoxid-NSAIDs; (q) Mimetika des Insulinähnlichen Wachstumsfaktors  
Typ I (IGF-1); (r) Ciclesonid; (s) Inhalations-Glucokortikoide mit  
verringerten systemischen Nebenwirkungen, darunter Prednison,  
Prednisolon, Flunisolid, Triamcinolonacetonid, Beclomethason-

dipropionat, Budesonid, Fluticasonpropionat sowie Mometasonfuroat; (t) Tryptaseinhibitoren; (u) Antagonisten des blutplättchenaktivierenden Faktors (PAF); (v) monoklonale Antikörper gegen endogene entzündliche Körper; (w) IPL 576; (x) Anti-Tumor Nekrose Faktor (TNF $\alpha$ )-Mittel, darunter Etanercept, Infliximab und D2E7; (y) DMARDs, darunter Leflunomid; (z) TCR-Peptide; (aa) Inhibitoren des interleukinmwandelnden Enzyms (interleukin converting enzyme, ICE); (bb) IMPDH-Inhibitoren; (cc) Adhäsionsmolekülinhibitoren, darunter VLA-4-Antagonisten; (dd) Kathepsine; (ee) MAP-Kinaseinhibitoren; (ff) Glucose-6-phosphat-dehydrogenase-Inhibitoren; (gg) Kinin-B<sub>1</sub>- und -B<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten; (hh) Gold in Form einer Aurothiogruppe zusammen mit verschiedenen hydrophilen Gruppen; (ii) Immunsuppressiva, z.B. Cyclosporin, Azathioprin und Methotrexat; (jj) Mittel gegen Gicht, z.B. Kolchizin; (kk) Xanthinoxidaseinhibitoren z.B. Allopurinol; (ll) Urikosurika z.B. Probenecid, Sulfinpyrazon und Benzbromaron; (mm) Antineoplastica, insbesondere antimitotische Arzneistoffe, darunter die Vinca-Alkaloide wie Vinblastin und Vincristin; (nn) Mittel zur Förderung der Wachstumshormonsekretion; (oo) Inhibitoren der Matrixmetalloproteasen (MMPs), d.h. die Stromelysine, Kollagenasen und Gelatinasen sowie Aggrecanase, insbesondere Kollagenase-1 (MMP-1), Kollagenase-2 (MMP-8), Kollagenase-3 (MMP-13), Stromelysin-1 (MMP-3), Stromelysin-2 (MMP-10) und Stromelysin-3 (MMP-11); (pp) "transforming growth factor" (TGF $\beta$ ); (qq) "platelet-derived growth factor" (PDGF); (rr) Fibroblasten-Wachstumsfaktor, z.B. "basic fibroblast growth factor" (bFGF); (ss) "granulocyte macrophage colony stimulating factor" (GM-CSF); (tt) Capsaicin; (uu) Tachykinin-NK<sub>1</sub>- und -NK<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten aus der Gruppe NKP-608C; SB233412 (Talnetant) und D-4418; sowie (vv) Elastaseinhibitoren aus der Gruppe UT-77 und ZD-0892.

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Kombination einer Verbindung der Formel I zusammen mit einem oder mehreren zusätzlichen Thera-

peutika zur gemeinsamen Verabreichung an einen Patienten, um ein besonders erwünschtes therapeutisches Endergebnis zu erzielen. Bei dem zweiten usw. Therapeutikum kann es sich ebenfalls um eine oder mehrere Verbindungen wie oben beschrieben oder eine oder mehrere PDE IV-Inhibitoren handeln, die auf diesem Fachgebiet bekannt und hier genauer beschrieben sind. Insbesondere wird das zweite usw. Therapeutikum aus einer unterschiedlichen Klasse von Therapeutika ausgewählt. Diese gewählten Kombinationen sind unten genauer beschrieben.

10

Im vorliegenden Zusammenhang sollen, falls sie sich auf die Verbindungen der Formel I und ein oder mehrere andere Therapeutika beziehen, die Ausdrücke "gemeinsame Verabreichung", "gemeinsam verabreicht" und "in Kombination mit" folgendes bedeuten und betreffen und umfassen folgendes:

15

(a) gleichzeitige Verabreichung einer derartigen Kombination von einer oder mehreren Verbindung(en) und einem Therapeutikum bzw. mehreren Therapeutika an einen behandlungsbedürftigen Patienten, wenn diese Komponenten gemeinsam als eine einzige Dosierungsform formuliert sind, die diese Komponenten im wesentlichen gleichzeitig an den Patienten freigibt,

20

(b) im wesentlichen gleichzeitige Verabreichung einer solchen Kombination von einer oder mehreren Verbindung(en) und einem Therapeutikum bzw. mehreren Therapeutika an einen behandlungsbedürftigen Patienten, wenn diese Komponenten separat als separate Dosierungsformen formuliert sind, die im wesentlichen gleichzeitig von dem Patienten eingenommen werden, und die Komponenten im wesentlichen gleichzeitig an diesen Patienten freigegeben werden,

25

(c) Verabreichung einer derartigen Kombination von einer oder mehreren Verbindungen(en) und einem Therapeutikum bzw. mehreren Therapeutika an einen behandlungsbedürftigen Patienten nachein-

30

ander, wenn diese Komponenten separat voneinander als separate Dosierungsformen formuliert sind, die von dem Patienten zu aufeinanderfolgenden Zeitpunkten mit einem deutlichen Zeitabstand zwischen jeder Einnahme eingenommen werden, und die Komponenten zu im wesentlichen unterschiedlichen Zeitpunkten an den Patienten freigegeben werden; sowie

(d) Verabreichung einer derartigen Kombination von einer oder mehreren Verbindung(en) und einem Therapeutikum bzw. mehreren Therapeutika an einen behandlungsbedürftigen Patienten nacheinander, wenn diese Komponenten gemeinsam als eine einzige Dosierungsform formuliert sind, die diese Komponenten auf kontrollierte Weise freigibt, und die Komponenten so von dem Patienten gleichzeitig, nacheinander bzw. überlappend zum gleichen Zeitpunkt bzw. zu unterschiedlichen Zeitpunkten eingenommen werden.

15

Kombinationen mit Leukotrien-Biosyntheseinhibitoren: 5-Lipoxygenase (5-LO)-Inhibitoren sowie Antagonisten des 5-Lipoxygenase-aktivierenden Proteins (FLAP)

Zur Bildung von erfindungsgemäßen Ausführungsformen wird (werden) eine oder mehrere der Verbindungen der Formel I in Kombination mit Leukotrien-Biosyntheseinhibitoren, d.h. 5-Lipoxygenaseinhibitoren bzw. Antagonisten des 5-Lipoxygenase-aktivierenden Proteins verwendet. Die 5-Lipoxygenase (5-LO) stellt eine von zwei Enzymgruppen dar, die Arachidonsäure metabolisieren, wobei es sich bei der anderen Gruppe um die Cyclooxygenasen COX-1 und COX-2 handelt. Bei dem 5-Lipoxygenase-aktivierenden Protein handelt es sich um ein 18 kDa großes membrangebundenes Arachidonat-bindendes Protein, das die Umwandlung der Arachidonsäure in der Zelle durch 5-Lipoxygenase stimuliert. Die Arachidonsäure wird in 5-Hydroperoxyeicosatetraensäure (5-HPETE) umgewandelt, und dieser Weg führt schließlich zur Bildung von entzündlichen Leukotrienen; die Blockierung des 5-

25

30

Lipoxygenase-aktivierenden Proteins oder des Enzyms 5-Lipoxygenase selbst stellt daher ein wünschenswertes Ziel dar, um diesen Weg günstig zu beeinflussen. Einer dieser 5-Lipoxygenaseinhibitoren ist Zileuton.

5 Zu den Klassen der Leukotriensyntheseinhibitoren, die sich zur Bildung von therapeutischen Kombinationen mit den Verbindungen der Formel I eignen, zählen folgende:

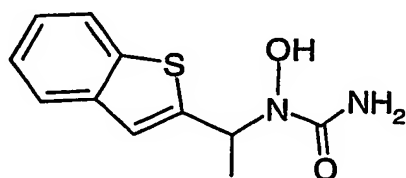
(a) Redox-Mittel, darunter N-Hydroxyhamstoffe, N-Alkylhydroxamid-  
10 säuren, Selenit, Hydroxybenzofurane, Hydroxylamine und Katechin, siehe Ford-Hutchinson et al., "5-Lipoxygenase," Ann. Rev. Biochem. **63**, 383-417, 1994; Weitzel und Wendel, "Selenoenzymes regulate the activity of leukocyte 5-lipoxygenase via the peroxide tone," J. Biol. Chem. **268**, 6288-92, 1993; Björnstedt et al. "Selenite incubated with NADPH and mammalian thioredoxin reductase yields selenide, which  
15 inhibits lipoxygenase and changes the electron spin resonance spectrum of the active site iron," Biochemistry **35**, 8511-6, 1996, und Stewart et al., "Structure-activity relationships of N-hydroxyurea 5-lipoxygenase inhibitors," J. Med. Chem. **40**, 1955-68, 1997;

20 (b) Alkylierungsmittel und Verbindungen, die mit SH-Gruppen reagieren, hemmen nachweislich die Leukotriensynthese in vitro, siehe Larsson et al., "Effects of 1-chloro-2,4,6-trinitrobenzene on 5-lipoxygenase activity and cellular leukotriene synthesis," Biochem. Pharmacol. **55**, 863-71, 1998 und

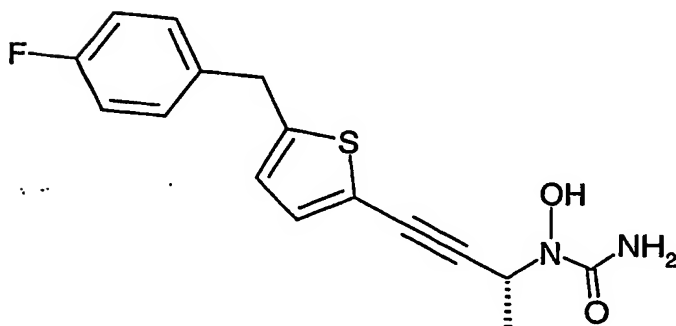
25 (c) kompetitive Inhibitoren der 5-Lipoxygenase auf der Grundlage von Thiopyranoindol- und Methoxyalkylthiazolstrukturen, die als Nichtredox-Inhibitoren der 5-Lipoxygenase wirken; siehe Ford-Hutchinson et al., ibid.; und Hamel et al., "Substituted (pyridylmethoxy)naphthalenes as  
30 potent and orally active 5-lipoxygenase inhibitors - synthesis, biological

profile und pharmacokinetics of L-739,010," J. Med. Chem. **40**, 2866-75, 1997.

5 Die Beobachtung, daß Arachidonsäurehydroxamat die 5-Lipoxygenase hemmt, führte zu der Entdeckung von klinisch brauchbaren selektiven 5-Lipoxygenaseinhibitoren, wie den N-Hydroxyharnstoffderivaten Zileuton und ABT-761, die unten dargestellt sind:



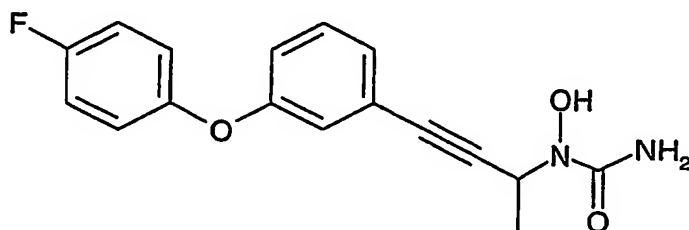
Zileuton ;



ABT-761

10

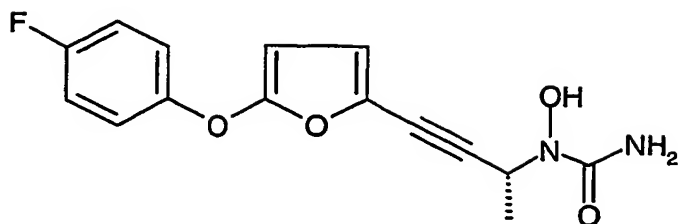
Eine weitere N-Hydroxyharnstoffverbindung ist Fenleuton (Abbott-76745):



Fenleuton.

15

Eine weitere N-Hydroxyharnstoffverbindung ist Abbott-79175

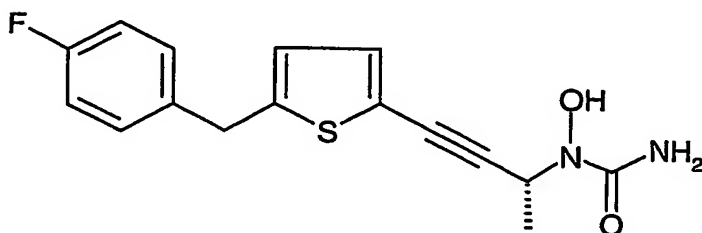


Abbott-79175.

Abbott-79175 weist eine längere Wirkungsdauer als Zileuton auf;  
Brooks et al., J. Pharm. Exp. Therapeut 272 – 724, 1995.

5

Noch eine weitere N-Hydroxyharnstoffverbindung ist Abbott-85761



Abbott-85761.

10

Abbott-85761 wird an die Lunge durch Aerosol-Verabreichung einer  
homogenen, physikalisch stabilen und beinahe monodispersen  
Formulierung abgegeben; Gupta et al., "Pulmonary delivery of the 5-  
lipoxygenase inhibitor, Abbott- 85761, in beagle dogs," International  
Journal of Pharmaceutics **147**, 207-218, 1997.

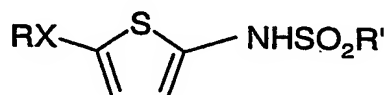
15

Zur Bildung von erfindungsgemäßen Ausführungsformen werden  
Fenleuton, Abbott-79175, Abbott-85761 oder beliebige ihrer oben  
beschriebenen Derivate oder Tepoxalinderivate mit den Verbindungen  
der Formel I kombiniert.

20

Seit der Aufklärung des 5-LO-Biosynthesewegs wird ständig diskutiert,  
ob es vorteilhafter ist, das Enzym 5-Lipoxygenase zu hemmen oder  
Antagonisten für die Peptido- oder Nichtpeptidoleukotrienrezeptoren zu  
verwenden. Man ist der Meinung, daß Inhibitoren der 5-Lipoxygenase  
den LT-Rezeptorantagonisten überlegen sind, da 5-

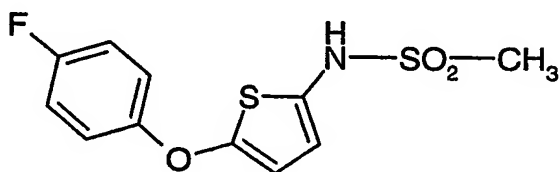
Lipoxygenaseinhibitoren die Wirkung des gesamten Spektrums der 5-LO-Produkte blockieren, während sich die Wirkung der LT-Antagonisten in einem engeren Spektrum bewegt. Erfindungsgemäße Ausführungsformen beinhalten trotzdem Kombinationen der Verbindungen der Formel I nicht nur mit 5-LO-Inhibitoren, sondern auch mit LT-Antagonisten, wie dies unten beschrieben ist. Inhibitoren der 5-Lipoxygenase mit chemischen Strukturen, die sich von den oben beschriebenen Klassen der N-Hydroxyharnstoffe und Hydroxamsäuren unterscheiden, werden ebenfalls mit den Verbindungen der Formel I kombiniert und bilden so weitere erfindungsgemäße Ausführungsformen. Ein Beispiel einer derartigen unterschiedlichen Klasse sind die N-(5-substituierten)-Thiophen-2-alkylsulfonamide der Formel



15

worin X O oder S bedeutet; R' Methyl, Isopropyl, n-Butyl, n-Octyl oder Phenyl bedeutet und R n-Pentyl, Cyclohexyl, Phenyl, Tetrahydro-1-naphthyl, 1- oder 2-Naphthyl oder einfach oder zweifach durch Cl, F, Br, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, oder Isopropyl substituiertes Phenyl bedeutet. Eine bevorzugten Verbindung ist

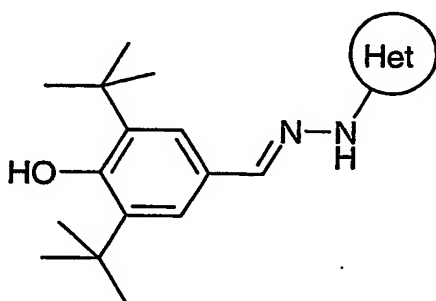
20



25

Eine genauere Beschreibung dieser Verbindungen findet sich bei Beers et al., "N-(5-substituted) thiophene-2-alkylsulfonamides as potent inhibitors of 5-lipoxygenase," Bioorganic & Medicinal Chemistry 5(4), 779-786, 1997.

5 Eine weitere unterschiedliche Klasse der 5-Lipoxygenaseinhibitoren ist die bei Quadro et al., "Synthesis and biological evaluation of 2,6-di-tert.-butylphenol hydrazones as 5-lipoxygenase inhibitors," Bioorganic & Medicinal Chemistry **6**, 173-180, 1998 beschriebene Klasse der 2,6-di-tert.-butylphenolhydrazone. Verbindungen dieser Art entsprechen der Formel



10

worin "Het" Benzoxazol-2-yl, Benzothiazol-2-yl, Pyridin-2-yl, Pyrazin-2-yl, Pyrimidin-2-yl, 4-Phenylpyrimidin-2-yl, 4,6-Diphenylpyrimidin-2-yl, 4-Methylpyrimidin-2-yl, 4,6-Dimethylpyrimidin-2-yl, 4-Butylpyrimidin-2-yl, 4,6-Dibutylpyrimidin-2-yl und 4-Methyl-6-phenylpyrimidin-2-yl bedeutet.

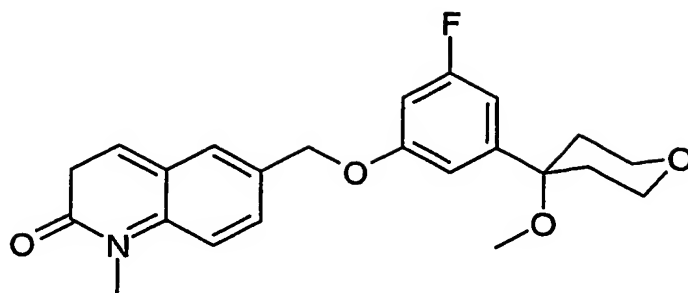
15

Die N-(5-substituierten) Thiophen-2-alkylsulfonamide oder die 2,6-Di-tert.-butylphenolhydrazone oder beliebige ihrer oben beschriebenen Derivate werden mit den oben erwähnten Verbindungen der Formel I kombiniert und bilden so erfindungsgemäße Ausführungsformen.

20

Eine weitere unterschiedliche Klasse von 5-Lipoxygenaseinhibitoren ist die der Methoxytetrahydropyrane, zu der Zeneca ZD-2138 zählt.

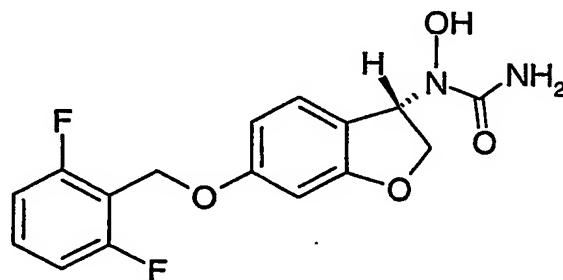
62



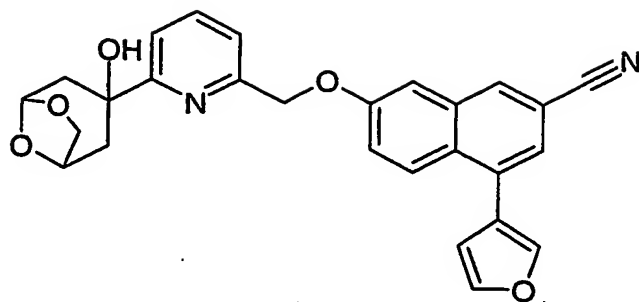
ZD-2138.

5 ZD-2138 ist bei oraler Verabreichung in verschiedenen Spezies hoch selektiv und hoch wirksam und wurde bei oraler Verabreichung bei der Behandlung von Asthma und rheumatoider Arthritis ausgewertet. Genaueres über ZD-2138 und seine Derivate findet sich bei Crawley et al., J. Med. Chem., **35**, 2600, 1992 und Crawley et al., J. Med. Chem. **36**, 295, 1993.

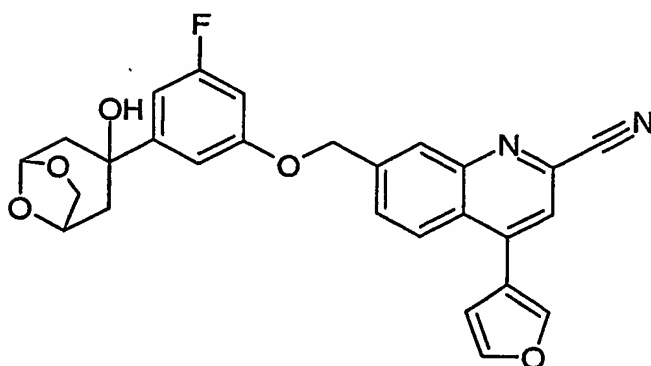
10 Eine weitere unterschiedliche Klasse von 5-Lipoxygenaseinhibitoren ist diejenige mit der SmithKline Beecham-Verbindung SB-210661



15 Zwei weitere unterschiedliche verwandte Klassen von 5-Lipoxygenaseinhibitoren umfassen verschiedene pyridinyl-substituierte 2-Cyannaphthalinverbindungen sowie verschiedene 2-Cyanchinolinverbindungen, die von Merck Frosst entdeckt wurden. Diese beiden Klassen von 5-Lipoxygenaseinhibitoren werden durch L-739,010 bzw. L-746,530  
20 veranschaulicht:



L-739,010



L-746,530

5      Genauerer über L-739,010 und L-746,530 findet sich bei Dubé et al.,  
"Quinolines as potent 5-lipoxygenase inhibitors: synthesis and biological  
profile of L-746,530," Bioorganic & Medicinal Chemistry 8, 1255-1260,  
1998 sowie in WO 95/03309 (Friesen et al.).

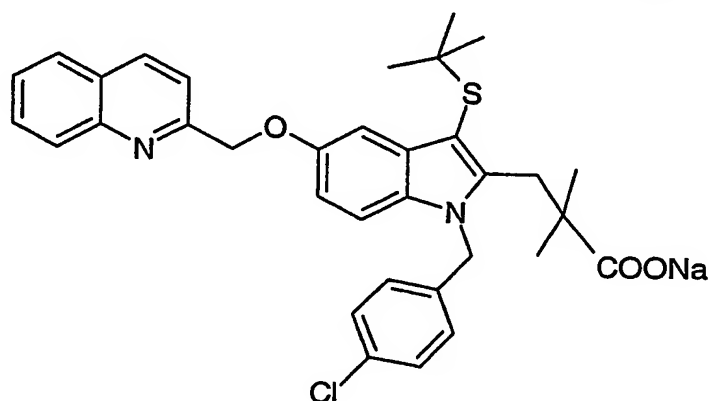
10      Die Klasse der Methoxytetrahydropyrane, darunter Zeneca ZD-2138,  
oder die Leitverbindung SB-210661 und die Klasse, zu der sie gehört,  
oder die Reihe der pyridinyl-substituierten 2-Cyannaphthalin-  
verbindungen, darunter L-739,010, oder die Reihe der 2-Cyanchinolin-  
verbindungen, darunter L-746,530, oder beliebige der oben  
15      beschriebenen Derivate von beliebigen der oben genannten Klassen  
werden mit den Verbindungen der Formel I kombiniert und bilden so  
erfindungsgemäße Ausführungsformen.

20      Die andere endogene Substanz, die außer dem Enzym 5-Lipoxygenase  
eine wesentliche Rolle bei der Leukotrien-Biosynthese spielt, ist das 5-

Lipoxygenase-aktivierende Protein (FLAP). Im Gegensatz zur direkten Rolle des Enzyms 5-Lipoxygenase kommt diesem Protein eine indirekte Rolle zu. Trotzdem verwendet man Antagonisten des 5-Lipoxygenase-aktivierenden Proteins zur Hemmung der Leukotriensynthese in der Zelle und als solche werden auch sie in Kombination mit den Verbindungen der Formel I verwendet und bilden so erfindungsgemäße Ausführungsformen.

Verbindungen, die an das 5-Lipoxygenase-aktivierende Protein binden und so die Verwertung des endogenen Arachidonsäure-Pools, der vorliegt, blockieren, wurden aus Indol- und Chinolinstrukturen dargestellt; siehe Ford-Hutchinson et al., *ibid.*, Rouzer et al. "WK-886, a potent and specific leukotriene biosynthesis inhibitor blocks and reverses the membrane association of 5-lipoxygenase in ionophore-challenged leukocytes," *J. Biol. Chem.* **265**, 1436- 42, 1990 und Gorenne et al., "{(R)-2-quinolin-2-yl-methoxy)phenyl)-2-cyclopentyl acetic acid} (BAY x1005), a potent leukotriene synthesis inhibitor: effects on anti-IgE challenge in human airways," *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **268**, 868-72, 1994.

MK-591, mit der Bezeichnung Quiflipon-Natrium, gehorcht der Formel



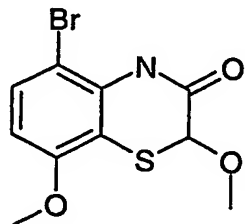
MK-591

Die oben genannten Verbindungsklassen der Indole und Chinoline, darunter die Einzelverbindungen MK-591, MK-886 und BAY x 1005 oder beliebige der oben beschriebenen Derivate von beliebigen der oben genannten Klassen werden mit den Verbindungen der Formel I kombiniert und bilden so erfindungsgemäße Ausführungsformen.

Kombinationen mit Rezeptorantagonisten für die Leukotriene LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> und LTE<sub>4</sub>

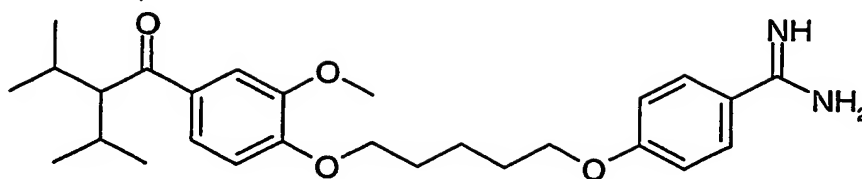
Eine Verbindung der Formel I bzw. mehrere Verbindungen der Formel I wird bzw. werden in Kombination mit Rezeptorantagonisten für die Leukotriene LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> und LTE<sub>4</sub> verwendet. Die wichtigsten dieser Leukotriene in bezug auf die Vermittlung einer Entzündungsreaktion sind LTB<sub>4</sub> und LTD<sub>4</sub>. Klassen von Antagonisten für die Rezeptoren dieser Leukotriene sind in den folgenden Absätzen beschrieben.

4-Brom-2,7-dimethoxy-3H-phenothiazin-3-one, darunter L-651,392, sind wirksame LTB<sub>4</sub>-Antagonisten, die in US 4,939,145 (Guindon et al.) und US 4,845,083 (Lau et al.) beschrieben sind



L-651,392.

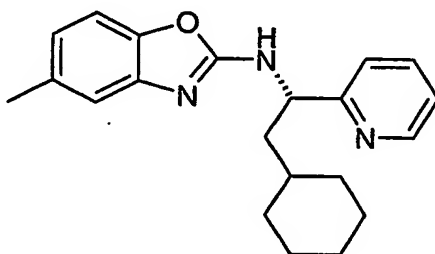
Eine Klasse von Amidinoverbindungen, zu der CGS-25019c zählt, ist in US 5,451,700 (Morrissey und Suh); US 5,488,160 (Morrissey) und US 5,639,768 (Morrissey und Suh) beschrieben. Ein typischer Vertreter dieser LTB<sub>4</sub>-Antagonisten ist das im folgenden dargestellte CGS-25019c:



CGS-25019c

5

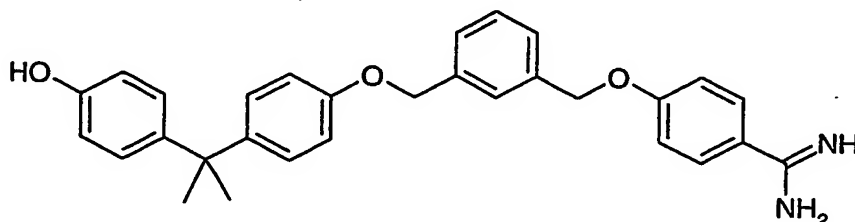
Ontazolast, ein Mitglied einer Klasse von Benzoxazolaminen, die LTB<sub>4</sub>-Antagonisten sind, ist in der EP 535 521 (Anderskewitz et al.) beschrieben:



Ontazolast.

10

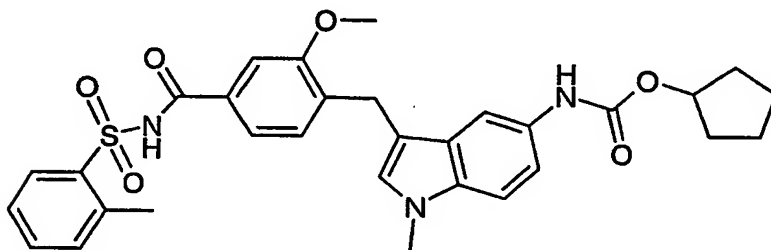
Die gleiche Arbeitsgruppe entdeckte auch eine Klasse von Benzolcarb-oximidamiden, die LTB<sub>4</sub>-Antagonisten darstellen, die in der WO 97/21670 (Anderskewitz et al.) und WO 98/11119 (Anderskewitz et al.) beschrieben sind und von denen BIIL 284/260 ein typischer Vertreter ist:



15

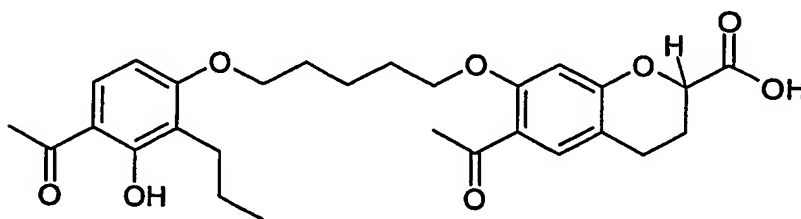
BIIL 284/260

- 5      Zafirlukast ist ein  $\text{LTC}_4$ -,  $\text{LTD}_4$ - und  $\text{LTE}_4$ -Rezeptorantagonist, der unter der Bezeichnung Accolate® im Handel erhältlich ist. Er gehört zu einer Klasse von heterocyclischen Amidderivaten, die in der US 4,859,692 (Bernstein et al.), US 5,319,097 (Holohan und Edwards), US 5,294,636 (Edwards und Sherwood), US 5,482,963; US 5,583,152 (Bernstein et al.) und US 5,612,367 (Timko et al.) beschrieben ist:



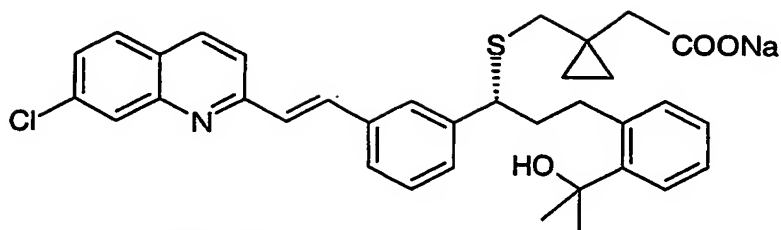
Zafirlukast

- 10      Ablukast ist ein  $\text{LTD}_4$ -Rezeptorantagonist, der die Bezeichnung Ro 23-3544/001 trägt:



Ablukast

- 15      Montelukast ist ein  $\text{LTD}_4$ -Rezeptorantagonist, der unter der Bezeichnung Singulair® im Handel erhältlich und in der US 5,565,473 beschrieben ist:



Montekulast

Zu weiteren LTD<sub>4</sub>-Rezeptorantagonisten zählen Pranlukast, Verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, Iralukast (CGP 45715A) und BAY x 7195.

Die oben genannte Verbindungsklasse der Phenothiazin-3-one, darunter L- 651,392, die Klasse der Amidinoverbindungen, zu denen CGS-25019c zählt, die Klasse der Benzoxazolamine mit Ontazolast; die Klasse der Benzolcarboximidamide, von denen BIII 284/260 ein typischer Vertreter ist; die heterocyclischen Amidderivate mit Zafirlukast, Ablukast und Montelukast und die Verbindungsklassen, zu denen sie zählen, oder beliebige der oben beschriebenen Derivate von beliebigen der oben genannten Klassen werden mit den Verbindungen der Formel I kombiniert und bilden so erfindungsgemäße Ausführungsformen.

#### Kombinationen mit anderen Therapeutika

Eine oder mehrere Verbindungen der Formel I werden zusammen mit anderen Therapeutika sowie Nichttherapeutika verwendet und es werden so Kombinationen gebildet, die weitere erfindungsgemäße Ausführungsformen darstellen und die sich zur Behandlung einer ganzen Reihe von unterschiedlichen, hierin beschriebenen Erkrankungen, krankhaften Störungen und Leiden eignen. Diese Ausführungsformen umfassen eine oder mehrere Verbindungen der Formel I zusammen mit einer oder mehreren der folgenden Substanzen:

- (a) PDE IV-Inhibitoren;
- (b) 5-Lipoxygenase (5-LO)-Inhibitoren oder Antagonisten des 5-lipoxygenase-aktivierenden Proteins (FLAP);
- 5 (c) Doppelinhibitoren der 5-Lipoxygenase (5-LO) und Antagonisten des blutplättchenaktivierenden Faktors (PAF);
- (d) Leukotrienantagonisten (LTRAs), darunter LTB<sub>4</sub>-, LTC<sub>4</sub>-; LTD<sub>4</sub>- und LTE<sub>4</sub>-Antagonisten;
- (e) Antihistamin-H<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten, darunter Cetirizin, loratadin, Desloratadin, Fexofenadin, Astemizol, Azelastin, und Chlorpheniramin;
- 10 (f) gastroprotektive H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten;
- (g) oral oder topisch verabreichte  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2$ -Adrenorezeptor-Agonist-Vasokonstriktor-Sympathomimetika zur Schleimhautabschwellung, darunter Propylhexedrin, Phenylephrin, Phenylpropanolamin, Pseudoephedrin, Naphazolinhydrochlorid, Oxymetazolinhydrochlorid, Tetrahydrozolinhydrochlorid, Xylometazolinhydrochlorid sowie Ethylnorepinephrinhydrochlorid;
- 15 (h)  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoragonisten in Kombination mit Inhibitoren der 5-Lipoxygenase (5-LO);
- 20 (i) Anticholinergika, darunter Ipratropiumbromid, Tiotropiumbromid, Oxitropiumbromid, Pirenzepin sowie Telenzepin;
- (j)  $\beta_1$ - bis  $\beta_4$ -Adrenorezeptoragonisten, darunter Metaproterenol, Isoproterenol, Isoprenalin, Albuterol, Salbutamol, Formoterol, Salmeterol, Terbutalin, Orciprenalin, Bitolterolmesylat und Pirbuterol;
- 25 (k) Theophyllin und Aminophyllin;
- (l) Natriumcromoglycat;
- (m) Muscarinreceptor (M1, M2 und M3)-Antagonisten;
- 30 (n) COX-1-Inhibitoren (NSAIDs); COX-2-selektive Inhibitoren, darunter Rofecoxib, sowie Stickoxid-NSAIDs;

- (o) Mimetika des insulinähnlichen Wachstumsfaktors Typ I (IGF-1);
- (p) Ciclesonid;
- (q) Inhalations-Glucokortikoide mit verringerten systemischen Nebenwirkungen, darunter Prednison, Prednisolon, Flunisolid, 5 Triamcinolonacetonid, Beclomethasondipropionat, Budesonid, Fluticasonpropionat sowie Mometasonfuroat;
- (r) Tryptaseinhibitoren;
- (s) Antagonisten des blutplättchenaktivierenden Faktors (PAF);
- (t) monoklonale Antikörper gegen endogene entzündliche Körper;
- (u) IPL 576;
- (v) Anti-Tumor Nekrose Faktor (TNF $\alpha$ )-Mittel, darunter Etanercept, 10 Infliximab und D2E7;
- (w) DMARDs, darunter Leflunomid;
- (x) TCR-Peptide;
- (y) Inhibitoren des interleukinumwandelnden Enzyms (interleukin converting enzyme, ICE);
- (z) IMPDH-Inhibitoren;
- (aa) Adhäsionsmolekülinhibitoren, darunter VLA-4-Antagonisten;
- (bb) Kathepsine;
- (cc) MAP-Kinaseinhibitoren;
- (dd) Glucose-6-phosphat-dehydrogenase-Inhibitoren;
- (ee) Kinin-B<sub>1</sub> - und B<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten;
- (ff) Gold in Form einer Aurothiogruppe zusammen mit 20 verschiedenen hydrophilen Gruppen;
- (gg) Immunsuppressiva, z.B. Cyclosporin, Azathioprin und Methotrexat;
- (hh) Mittel gegen Gicht, z.B. Kolchizin;
- (ii) Xanthinoxidaseinhibitoren z.B. Allopurinol;
- (jj) Urikosurika z.B. Probenecid, Sulfipyrazon und Benzbromaron;
- (kk) Antineoplastica, insbesondere antimitotische Arzneistoffe, 30 darunter die Vinca-Alkaloide wie Vinblastin und Vincristin;
- (ll) Mittel zur Förderung der Wachstumshormonsekretion;

- (mm) Inhibitoren der Matrixmetalloproteasen (MMPs), d.h. die Stromelysine, Kollagenasen und Gelatinasen sowie Aggrecanase, insbesondere Kollagenase-1 (MMP-1), Kollagenase-2 (MMP-8), Kollagenase-3 (MMP-13), Stromelysin-1 (MMP-3), Stromelysin-2 (MMP-10) und Stromelysin-3 (MMP-11);
- (nn) "transforming growth factor" (TGF $\beta$ );
- (oo) "platelet-derived growth factor" (PDGF);
- (pp) Fibroblasten-Wachstumsfaktor, z.B. "basic fibroblast growth factor" (bFGF);
- (qq) "granulocyte macrophage colony stimulating factor" (GM-CSF);
- (rr) Capsaicin;
- (ss) Tachykinin-NK<sub>1</sub>- und -NK<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten aus der Gruppe NKP-608C; SB233412 (Talnetant) und D-4418;
- (tt) Elastaseinhibitoren aus der Gruppe UT-77 und ZD-0892, sowie
- (uu) Adenosin-A2a-Rezeptoragonisten.

### Pharmazeutische Zusammensetzungen und Formulierungen

Die folgende Beschreibung betrifft die Art und Weise, auf die die Verbindungen der Formel I, gewünschtenfalls zusammen mit anderen Therapeutika oder Nichttherapeutika, mit überwiegend üblichen pharmazeutisch unbedenklichen Trägern kombiniert werden, wodurch man zu Dosierungsformen gelangt, die sich für die unterschiedlichen Verabreichungswege, die für einen gegebenen Patienten verwendet werden, und die Erkrankung, krankhafte Störung oder das Leiden, für die bzw. das ein gegebener Patient behandelt wird, eignen.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen umfassen eine oder mehrere beliebige der oben beschriebenen erfindungsgemäßen Inhibitorverbindungen oder eines ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze wie ebenfalls oben beschrieben

zusammen mit einem pharmazeutisch unbedenklichen Träger gemäß den Eigenschaften und dem erwarteten Verhalten solcher Träger, die dem Fachmann gut bekannt sind.

5 Die Menge an Wirkstoff, die mit den Trägermaterialien kombiniert werden kann, um so eine einzelne Dosierungsform zu bilden, hängt von dem behandelten Patienten und dem jeweiligen Verabreichungsweg ab. Es ist jedoch klar, daß ein bestimmtes Dosierungs- und Behandlungsschema für einen bestimmten Patienten von verschiedensten Faktoren, darunter der Wirksamkeit der jeweils verwendeten Verbindung, dem  
10 Alter, Körpergewicht, allgemeinem Gesundheitszustand, Geschlecht, der Ernährung, dem Verabreichungszeitpunkt, der Ausscheidungsgeschwindigkeit, der Arzneistoffkombination und dem Ermessen des behandelnden Arztes sowie der Schwere der jeweils behandelten  
15 Krankheit abhängt. Die Wirkstoffmenge kann auch von dem Therapeutikum oder Prophylaktikum, das gegebenenfalls mit dem Wirkstoff gemeinsam verabreicht wird, abhängen.

Die Verbindungen der Formel I lassen sich in der Form von Säuren, Estern oder anderen chemischen Verbindungsklassen, zu denen die  
20 beschriebenen Verbindungen zählen, verwenden. Die vorliegende Erfindung umfaßt auch die Verwendung dieser Verbindungen in der Form von pharmazeutisch unbedenklichen Salzen, die sich von verschiedenen organischen und anorganischen Säuren und Basen ableiten. Ein Wirkstoff mit einer bevorzugten Verbindung wird häufig in  
25 der Form eines ihrer Salze verwendet, insbesondere wenn diese Salzform dem Wirkstoff im Vergleich zu der freien Form des Wirkstoffs oder einer zuvor verwendeten anderen Salzform des Wirkstoffs verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften verleiht. Die  
30 pharmazeutisch unbedenkliche Salzform des Wirkstoffs kann auch diesem Wirkstoff erst eine erwünschte pharmakokinetische Eigenschaft verleihen, über die er früher nicht verfügt hat, und kann sogar die

Pharmakodynamik dieses Wirkstoffs in bezug auf seine therapeutische Wirksamkeit im Körper positiv beeinflussen.

5 Zu den pharmakokinetischen Eigenschaften des Wirkstoffs, die günstig  
beeinflusst werden können, zählen z.B. die Art, wie dieser Wirkstoff  
durch Zellmembranen hindurch transportiert wird, was wiederum die  
Absorption, Verteilung, biologische Umwandlung und Exkretion dieses  
Wirkstoffs direkt und positiv beeinflussen kann. Obwohl der Verab-  
10 reichungsweg der pharmazeutischen Zusammensetzung wichtig ist und  
verschiedene anatomische, physiologische und pathologische Aspekte  
die biologische Verfügbarkeit entscheidend beeinflussen können, hängt  
die Löslichkeit des Wirkstoffs üblicherweise von der Art seiner jeweiligen  
Salzform, die verwendet wird, ab. Weiterhin ist dem Fachmann deutlich,  
15 daß eine wäßrige Lösung des Wirkstoffs für die rascheste Absorption  
des Wirkstoffs in den Körper eines behandelten Patienten sorgt,  
während Lipidlösungen und -suspensionen sowie feste Dosierungs-  
formen zu einer weniger raschen Absorption des Wirkstoffs führen. Die  
orale Aufnahme eines Wirkstoffs der Formel I stellt aus Sicherheits-,  
20 Bequemlichkeits- und Sparsamkeitsgründen den am stärksten bevor-  
zugten Verabreichungsweg dar, die Absorption einer derartigen oralen  
Dosierungsform kann jedoch durch physikalische Eigenschaften wie  
Polarität, durch Reizung der Magen-Darm-Schleimhaut hervorgerufenen  
Erbrechen, Abbau durch Verdauungsenzyme und niedrigen pH,  
ungleichmäßige Absorption oder Propulsion in Gegenwart von  
25 Nahrungsmitteln oder anderen Arzneistoffen sowie Stoffwechsel durch  
Enzyme der Schleimhaut, der Darmflora oder der Leber gestört werden.  
Die Formulierung des Wirkstoffs als unterschiedliche pharmazeutisch  
unbedenkliche Salzformen kann zur Überwindung oder Verringerung  
eines oder mehrerer der oben genannten Probleme im Zusammenhang  
30 mit der Absorption oraler Dosierungsformen wirksam sein.

Zu den oben genannten pharmazeutischen Salzen, die bevorzugt sind, zählen Azetat, Besylat, Citrat, Fumarat, Gluconat, Hemisuccinat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Isethionat, Mandelat, Meglumin, Nitrat, Oleat, Phosphonat, Pivalat, Natriumphosphat, Stearat, Sulfat, Sulfosalicylat, Tartrat, Thiomalat, Tosylat und Tromethamin, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Enthält eine Verbindung der Formel I mehr als eine Gruppe, die solche pharmazeutisch unbedenklichen Salze bilden kann, so umfaßt die Erfindung auch mehrfache Salze. Zu typischen mehrfachen Salzformen zählen zum Beispiel Bitartrat, Diacetat, Difumarat, Dimeglumin, Diphosphat, Dinatrium und Trihydrochlorid, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen umfassen eine oder mehrere der oben beschriebenen Inhibitorverbindungen oder eines ihrer ebenfalls wie oben beschriebenen pharmazeutisch unbedenklichen Salze zusammen mit einem pharmazeutisch unbedenklichen Träger entsprechend den Eigenschaften und dem erwarteten Verhalten solcher dem Fachmann gut bekannten Träger.

Der Begriff "Träger" umfaßt im vorliegenden Zusammenhang unbedenkliche Streckmittel, Exzipientien, Hilfsstoffe, Konstituentien, Lösungsvermittler, viskositätsmodifizierende Mittel, Konservierungsmittel und andere Mittel, die dem Fachmann gut bekannt sind, um der endgültigen pharmazeutischen Zusammensetzung günstige Eigenschaften zu verleihen. Zur Veranschaulichung dieser Träger folgt nun eine kurze Übersicht pharmazeutisch unbedenklicher Träger, die sich bei den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen verwenden lassen, und im Anschluß daran eine genauere Beschreibung der unterschiedlichen Arten von Bestandteilen. Zu typischen Trägern

zählen die folgenden, was jedoch keinesfalls eine Einschränkung darstellen soll: Ionenaustauscherzusammensetzungen, Aluminiumoxid, Aluminiumstearat, Lezitin, Serumproteine, z.B. Humanserumalbumin, Phosphate, Glycin, Sorbinsäure, Kaliumsorbat, Partialglyceridmischun-  
5 gen gesättigter Pflanzenfettsäuren, hydrierte Palmöle, Wasser, Salze oder Elektrolyte, z.B. Prolaminsulfat, Dinatriumhydrogenphosphat, Kaliumhydrogenphosphat, Natriumchlorid und Zinksalze, kolloidale Silica, Magnesiumtrisilicat, Polyvinylpyrrolidon, Substanzen auf Zellulosegrundlage, z.B. Natriumcarboxymethylcellulose, Polyethylen-  
10 glycol, Polyacrylate, Wachse, Polyethylen-Polyoxypropylen-Blockpolymere sowie Wollfett.

Insbesondere umfaßt die bei den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendeten Träger unterschiedliche  
15 Klassen und Arten von Zusatzstoffen, die unabhängig aus den im wesentlichen in den folgenden Absätzen genannten Gruppen ausgewählt werden.

Ansäuernde und alkalisierende Mittel werden zugesetzt, um zu einem  
20 gewünschten oder vorbestimmten pH zu gelangen; sie umfassen Säuerungsmittel, z.B. Essigsäure, Eisessig, Äpfelsäure und Propionsäure. Stärkere Säuren wie Salzsäure, Salpetersäure und Schwefelsäure können verwendet werden, sind jedoch weniger bevorzugt. Zu den alkalisierenden Mitteln zählen zum Beispiel Edetol, Kaliumcarbonat,  
25 Kaliumhydroxid, Natriumborat, Natriumcarbonat und Natriumhydroxid. Alkalisierende Mittel, die aktive Aminogruppen enthalten, wie Diethanolamin und Trolamin, können ebenfalls verwendet werden.

Soll die pharmazeutische Zusammensetzung als Aerosol unter beträchtlichem Druck abgegeben werden, so sind Aerosoltreibmittel erforderlich.  
30 Zu diesen Treibmitteln zählen zum Beispiel unbedenkliche Fluorchlorkohlenwasserstoffe wie Dichlordifluormethan, Dichlortetrafluorethan und

Trichlormonofluormethan, Stickstoff, ein flüchtiger Kohlenwasserstoff wie Butan, Propan oder Isobutan, oder deren Mischungen.

5 Antimikrobielle Mittel, darunter Mittel gegen Bakterien, Pilze und Protozoen, werden zugegeben, wenn die pharmazeutische Zusammensetzung topisch auf Hautflächen aufgetragen wird, die wahrscheinlich einer schädigenden Umgebung ausgesetzt waren, oder Abschürfungen oder Schnitte erlitten haben, die die Haut für eine Infektion durch Bakterien, Pilzen oder Protozoen anfällig macht. Zu den antimikrobiellen Mitteln zählen Verbindungen wie Benzylalkohol, Chlorbutanol, Phenyl-ethylalkohol, Phenylquecksilberacetat, Kaliumsorbat und Sorbinsäure. Zu den antifungalen Mitteln zählen Verbindungen wie Benzoesäure, Butylparaben, Ethylparaben, Methylparaben, Propylparaben und Natriumbenzoat.

15 Antimikrobielle Konservierungsstoffe werden den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen zugegeben, um diese gegen das Wachstum von möglicherweise schädlichen Mikroorganismen zu schützen, die üblicherweise in die wäßrige Phase einwandern, in manchen Fällen jedoch auch in der Ölphase einer Zusammensetzung wachsen können. Es sind daher Konservierungsstoffe erwünscht, die sowohl in wäßrigen Medien als auch in Lipiden löslich sind. Zu geeigneten antimikrobiellen Konservierungsstoffen zählen z.B. p-Hydroxybenzoesäurealkylester, Propionatsalze, Phenoxyethanol, 20 Methylparaben-Natrium, Propylparaben-Natrium, Natriumdehydroacetat, Benzalkoniumchlorid, Benzethoniumchlorid, Benzylalkohol, Hydantoin-derivate, quartäre Ammoniumverbindungen und kationische Polymere, Imidazolidinylharnstoff, Diazolidinylharnstoff und Trinatriummethylen- 25 diamintetraacetat (EDTA).

30 Konservierungsstoffe werden vorzugsweise in Mengen von ungefähr 0,01 Gew.-% bis ungefähr 2,0 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung eingesetzt.

Antioxidantien werden zugesetzt, um alle Bestandteile der pharmazeu-  
tischen Zusammensetzung gegen Schädigung oder Abbau durch  
Oxidationsmittel, die in der Zusammensetzung selbst oder in der  
5 Umgebung, in der sie verwendet werden, vorliegen, zu schützen, z.B.  
Anoxomer, Ascorbylpalmitat, Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol,  
hypophosphorige Säure, Kaliummetabisulfit, Gallensäurepropyl-, -octyl-  
und -dodecylester, Natriummetabisulfit, Schwefeldioxid und  
Tocopherole.

10

Puffersubstanzen werden verwendet, um einen erwünschten pH-Wert  
einer Zusammensetzung nach der Einstellung gegenüber den Aus-  
wirkungen externer Einflüsse und Gleichgewichtsverschiebungen von  
Bestandteilen der Zusammensetzungen aufrechtzuerhalten. Die  
15 Puffersubstanz kann unter den dem Fachmann auf dem Gebiet der  
Galenik bekannten ausgewählt werden, z.B. Calciumacetat, Kalium-  
metaphosphat, Kaliumdihydrogenphosphat und Weinsäure.

20

Cheliermittel dienen zur Erhaltung der Ionenstärke der pharmazeu-  
tischen Zusammensetzung; sie binden an schädigende Verbindungen  
und Metalle und entfernen diese dadurch wirksam. Dazu zählen z.B.  
Dikaliumedetat, Dinatriumedetat und EDTA.

25

30

Dermatologische Wirkstoffe werden den erfindungsgemäßen pharma-  
zeutischen Zusammensetzungen dort zugegeben, wo diese topisch  
anzuwenden sind; dazu zählen z.B. Wundheilungsmittel wie Peptid-  
derivate, Hefe, Panthenol, Hexylresorcin, Phenol, Tetracyclinhydro-  
chlorid, Lamin und Kinetin; Retinoide zur Behandlung von Hautkrebs,  
z.B. Retinol, Tretinoin, Isotretinoin, Etretinat, Acitretin und Arotinoid,  
milde antibakterielle Mittel zur Behandlung von Hautinfektionen, z.B.  
Resorcin, Salicylsäure, Benzoylperoxid, Erythromycin-Benzoylperoxid,  
Erythromycin und Clindamycin; antifungale Mittel zur Behandlung von

Tinea corporis, Tinea pedis, Candida-Infektionen und Tinea versicolor, z.B. Griseofulvin, Azole wie Miconazol, Econazol, Itraconazol, Fluconazol und Ketoconazol, sowie Allylamine wie Naftifin und Terfinafin; antivirale Mittel zur Behandlung von Herpes simplex der Haut, Gürtelrose und Windpocken, z.B. Acyclovir, Famciclovir und Valacyclovir, Antihistamine zur Behandlung von Juckreiz, atopischer Dermatitis und Kontaktdermatitis, z.B. Diphenhydramin, Terfenadin, Astemizol, Loratadin, Cetirizin, Acrivastin und Temelastin, Lokal-anästhetika zur Linderung von Schmerzen, Reizung und Jucken, z.B. Benzocain, Lidocain, Dibucain und Pramoxinhydrochlorid, Lokal-analgetika zur Linderung von Schmerzen und Entzündungen, z.B. Salicylsäuremethylester, Kampfer, Menthol und Resorcin, topische Antiseptika zur Verhinderung von Infektionen, z.B. Benzalkoniumchlorid und Povidon-Iod, sowie Vitamine und ihre Derivate, wie Tocopherol, Tocopherolacetat, Retinsäure und Retinol.

Dispergier- und Suspendiermittel werden als Hilfsstoffe bei der Herstellung stabiler Formulierungen eingesetzt, dazu zählen z.B. Poligeenan, Povidon und Siliziumdioxid.

Emollientia sind vorzugsweise nichttölige, wasserlösliche Stoffe, die die Haut erweichen und beruhigen, insbesondere Haut, die durch übermäßigen Wasserverlust trocken geworden ist. Solche Stoffe werden bei erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet, die zur topischen Anwendung bestimmt sind; dazu zählen z.B. Kohlenwasserstofföle und -wachse, Triglyceridester, acetylierte Monoglyceride, Methylester und andere Alkylester von C<sub>10</sub>-C<sub>20</sub>-Fettsäuren, C<sub>10</sub>-C<sub>20</sub>-Fettsäuren, C<sub>10</sub>-C<sub>20</sub>-Fettalkohole, Lanolin und Derivate, Ester von mehrwertigen Alkoholen, wie Polyethylenglykol (200-600), Polyoxyethylensorbitanfettsäureester, Wachsester, Phospholipide und Sterole; Emulgatoren zur Herstellung von Öl-in-Wasser-Emulsionen; Exzipientien, z.B. Laurocapram und Polyethylenglykolmonomethylether,

Feuchthaltemittel, z.B. Sorbit, Glycerin und Hyaluronsäure, Salben-  
grundlagen, z.B. Vaseline, Polyethylenglykol, Lanolin und Poloxamer,  
Penetrationsförderer, z.B. Dimethylisosorbid, Diethylglykolmonoethyl-  
ether, 1-Dodecylazacycloheptan-2-on und Dimethylsulfoxid (DMSO),  
5 Konservierungsstoffe, z.B. Benzalkoniumchlorid, Benzethoniumchlorid,  
p-Hydroxybenzoesäurealkylester, Hydantoinderivate, Cetylpyridinium-  
chlorid, Propylparaben, Quartärammoniumverbindungen, wie Kalium-  
benzoat sowie Thimerosal; Sequestriermittel, darunter Cyclodextrine,  
Lösungsmittel, z.B. Aceton, Alkohol, Amylenhydrat, Butylalkohol, Mais-  
10 keimöl, Baumwollsaamenöl, Essigester, Glycerin, Hexylenglykol, Iso-  
propylalkohol, Isostearylalkohol, Methylalkohol, Methylenchlorid,  
Mineralöl, Erdnußöl, Phosphorsäure, Polyethylenglykol, Polyoxy-  
propylen-15-stearylether, Propylenglykol, Propylenglykoldiacetat,  
Sesamöl sowie gereinigtes Wasser, Stabilisatoren, z.B. Calcium-  
15 saccharat und Thymol, Tenside, z.B. Lapyriumchlorid; Laureth-4, d.h.  $\alpha$ -  
Dodecyl- $\omega$ -hydroxy-poly(oxy-1,2-ethandiyl)- oder Polyethylenglykol-  
monododecylether.

20 Emulgatoren, darunter emulgierende und verdickende Mittel und  
Emulsionshilfsstoffe, werden zur Herstellung von Öl-in-Wasser-  
Emulsionen verwendet, wenn diese die Grundlage der erfindungs-  
gemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen bilden. Zu diesen  
Emulgatoren zählen z.B. nichtionogene Emulgatoren, wie C<sub>10</sub>-C<sub>20</sub>-  
Fettalkohole und die Kondensationsprodukte dieser Fettalkohole mit 2  
25 bis 20 Mol Ethylenoxid oder Propylenoxid, das Kondensationsprodukt  
von (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)Alkylphenolen und 2 bis 20 Mol Ethylenoxid, Ethylenglykol-  
mono- und -di-C<sub>10</sub>-C<sub>20</sub>-Fettsäureester, C<sub>10</sub>-C<sub>20</sub>-Fettsäuremonoglycerid,  
Diethylenglykol, Polyethylenglykole mit einem MG von 200-6000,  
Polypropylenglykole mit einem MG von 200-3000 und insbesondere  
30 Sorbit, Sorbitan, Polyoxyethylensorbit, Polyoxyethylensorbitan,  
hydrophile Wachsester, Cetostearylalkohol, Oleylalkohol, Lanolin-  
alkohole, Cholesterin, Mono- und Diglyceride, Glycerylmonostearat,

Polyethylenglykolmonostearat, Ethylenglykol- und Ppolyoxyethylen-  
glykol-mono- und -distearinsäuremischester, Propylenglykolmono-  
stearat, sowie Hydroxypropylcellulose. Emulgatoren mit aktiven  
Aminogruppen können ebenfalls verwendet werden; dazu zählen  
5 typischerweise anionenaktive Emulgatoren wie Fettsäureseifen, z.B.  
Natrium-, Kalium- und Triethanolaminseifen der C<sub>10</sub>-C<sub>20</sub>-Fettsäuren,  
Alkalimetall-, Ammonium- oder substituierte Ammoniumsalze von (C<sub>10</sub>-  
C<sub>30</sub>)Alkylsulfat, (C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>)Alkylsulfonate und (C<sub>10</sub>-C<sub>50</sub>)alkylethoxyether-  
sulfonate. Zu weiteren geeigneten Emulgatoren zählen Rizinusöl und  
10 hydriertes Rizinusöl, Lecithin; sowie Polymere der 2-Propensäure  
zusammen mit Acrylsäurepolymeren, die beide mit Saccharose-  
und/oder Pentaerythrit-Allylethern vernetzt sind und unterschiedliche  
Viskositäten aufweisen, diese sind durch die Produktbezeichnungen  
Carbomer 910, 934, 934P, 940, 941 und 1342 gekennzeichnet.  
15 Kationenaktive Emulgatoren mit aktiven Aminogruppen können  
ebenfalls verwendet werden, darunter diejenigen auf Grundlage der  
quartern Ammonium-, Morpholinium- und Pyridiniumverbindungen.  
Ähnlich können amphotere Emulgatoren mit aktiven Aminogruppen wie  
Cocobetaine, Lauryldimethylaminoxid und Cocoylimidazolin verwendet  
20 werden. Zu den Emulgatoren und Verdickungsmitteln, die verwendet  
werden können, zählen auch Cetylalkohol und Natriumstearat sowie  
Emulsionshilfstoffe wie Ölsäure, Stearinsäure und Stearylalkohol.

Zu den Exzipientien zählen z.B. Laurocapram und Polyethylenglykol-  
25 monomethylether.

Soll die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung topisch  
angewendet werden, so können Penetrationsförderer verwendet werden,  
darunter z.B. Dimethylisosorbid, Diethylglykolmonoethylether, 1-  
Dodecylazacycloheptan-2-on und Dimethylsulfoxid (DMSO). Solche  
30 Zusammensetzungen enthalten typischerweise auch Salbengrundlagen,  
z.B. Vaseline, Polyethylenglykol, Lanolin und Poloxamer, bei dem es sich

um ein Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Blockcopolymer handelt, das auch als Tensid oder Emulgator dienen kann.

5 Konservierungsstoffe werden verwendet, um erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen gegen Abbau durch Mikroorganismen der Umgebung zu schützen, dazu zählen z.B. Benzalkoniumchlorid, Benzethoniumchlorid, p-Hydroxybenzoesäurealkylester, Hydantoinderivate, Cetylpyridiniumchlorid, Monothioglycerin, Phenol, Phenoxyethanol, Methylparaben, Imidazolidinylharnstoff, 10 Natriumdehydroacetat, Propylparaben, quartäre Ammoniumverbindungen, insbesondere Polymere wie Polixetoniumchlorid, Kaliumbenzoat, Natriumformaldehydsulfoxylat, Natriumpropionat sowie Thimerosal.

15 Sequestrieremittel werden verwendet, um die Stabilität der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung zu verbessern; dazu zählen z.B. die Cyclodextrine, bei denen es um eine Familie natürlicher cyclischer Oligosaccharide handelt, die mit unterschiedlichen Stoffen Einschlußkomplexe bilden können und unterschiedliche Ringgrößen 20 aufweisen, wobei man diejenigen mit 6, 7 und 8 Glucoseresten pro Ring üblicherweise als  $\alpha$ -Cyclodextrine,  $\beta$ -Cyclodextrine bzw.  $\gamma$ -Cyclodextrine bezeichnet. Zu geeigneten Cyclodextrinen zählen z.B.  $\alpha$ -Cyclodextrin,  $\beta$ -Cyclodextrin,  $\gamma$ -Cyclodextrin,  $\delta$ -Cyclodextrin sowie kationisierte Cyclodextrine.

25 Zu den Lösungsmitteln, die bei der Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet werden können, zählen z.B. Aceton, Alkohol, Amylenhydrat, Butylalkohol, Maiskeimöl, Baumwollsaamenöl, Essigester, Glycerin, Hexylenglykol, 30 Isopropylalkohol, Isostearylalkohol, Methylalkohol, Methylenchlorid, Mineralöl, Erdnußöl, Phosphorsäure, Polyethylenglykol,

Polyoxypropylen-15-stearylether, Propylenglykol, Propylenglykoldiacetat, Sesamöl und gereinigtes Wasser.

5 Zu den Stabilisatoren, die sich geeigneterweise verwenden lassen, zählen z.B. Calciumsaccharat und Thymol.

Verdickungsmittel werden typischerweise bei Formulierungen zur topischen Anwendung verwendet, um diesen die gewünschte Viskosität bzw. die gewünschten Handhabungseigenschaften zu verleihen; dazu zählen z.B. Cethylsterwachs, Myristylalkohol, Paraffin, synthetisches Paraffin, Emulgierwachs, mikrokristallines Wachs, gebleichtes Wachs und gelbes Wachs.

10

Zucker werden häufig verwendet, um den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen verschiedene erwünschte Eigenschaften zu verleihen und um die erzielten Ergebnisse zu verbessern; dazu zählen z.B. Monosaccharide, Disaccharide und Polysaccharide wie Glucose, Xylose, Fruktose, Reose, Ribose, Pentose, Arabinose, Allose, Tallose, Altrose, Mannose, Galaktose, Laktose, Saccharose, Erythrose, Glyceraldehyd oder deren Kombinationen.

15

20

Tenside werden verwendet, um erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen mit mehreren Bestandteilen Stabilität zu verleihen, bereits vorhandene Eigenschaften dieser Zusammensetzungen zu verstärken und den Zusammensetzungen neue erwünschte Eigenschaften zu verleihen. Tenside werden als Netzmittel, Antischaummittel, zur Verringerung der Oberflächenspannung von Wasser sowie als Emulgatoren, Dispergatoren und Penetrationsförderer verwendet; dazu zählen z.B. Lapyriumchlorid; Laureth 4, d.h.  $\alpha$ -Dodecyl- $\omega$ -hydroxy-poly(oxy-1,2-ethandiyl)- oder Polyethylenglykolmonododecylether, Laureth-9, d.h. ein Gemisch aus Polyethylenglykolmonododecylethern mit einem Durchschnitt von 9 Ethylenoxidgruppen

25

30

pro Molekül, Monoethanolamin; Nonoxynol-4,-9 und -10, d.h. Polyethylenglykolmono(p-nonylphenyl)ether; Nonoxynol-15, d.h.  $\alpha$ -(p-Nonylphenyl)- $\omega$ -hydroxypenta-deca(oxyethylen); Nonoxynol 30, d.h.  $\alpha$ -(p-Nonylphenyl)- $\omega$ -hydroxytriaconta(oxyethylen), Poloxalene, d.h. nicht-ionogenes Polymer des Typs Polyethylenpolypropylenglykol, MG = ca. 3000, Poloxamer, das oben den Salbengrundlagen diskutiert wurde, Polyoxyl(8)-, -(40)- und -(50)-Stearat, d.h. Poly(oxy-1,2-ethandiyloxy)- $\alpha$ -hydro- $\omega$ -hydroxy-octadecanoat; Polyoxyl-10-oleylether, d.h. Poly(oxy-1,2-ethandiyloxy)- $\alpha$ -[(Z)-9-Octadecenyl- $\omega$ -hydroxy-[Lakune], Polysorbat 20, d.h. Poly(oxy-1,2-ethandiyloxy)sorbitanmonododecanoat, Polysorbat 40, d.h. Poly(oxy-1,2-ethandiyloxy)sorbitanmonohexadecanoat, Polysorbat 60, d.h. Poly(oxy-1,2-ethandiyloxy)sorbitanmonooctadecanoat, Polysorbat 65, d.h. Poly(oxy-1,2-ethandiyloxy)sorbitantrioctadecanoat, Polysorbat 80, d.h. Poly(oxy-1,2-ethandiyloxy)sorbitanmono-9-octadecenoat, Polysorbat 85, d.h. Poly(oxy-1,2-ethandiyloxy)sorbitantri-9-octadecenoat, Natriumlaurylsulfat; Sorbitanmonolaurat, Sorbitanmonooleat, Sorbitanmonopalmitat, Sorbitanmonostearat, Sorbitansesquioleat, Sorbitantrioleat und Sorbitantristearat.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen erfolgt auf äußerst einfache Art, wie dies dem Durchschnittsfachmann gut bekannt ist. Handelt es sich bei den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen um einfache wäßrige Lösungen bzw. Lösungen in anderen Lösungsmitteln, so werden die verschiedenen Bestandteile der Gesamtzusammensetzung in einer beliebigen praktischen Reihenfolge zusammengegeben, die hauptsächlich von Gründen der Bequemlichkeit bestimmt wird. Diejenigen Bestandteile, die eine geringere Löslichkeit in Wasser, jedoch eine ausreichende Löslichkeit in dem gleichen Hilfslösungsmittel mit Wasser aufweisen, lassen sich alle in diesem Hilfslösungsmittel auflösen, wonach der Wasseranteil des Trägers mit der Hilfslösung versetzt wird,

wodurch sich die darin gelösten Stoffe im Wasser lösen. Zur Unterstützung dieses Dispergiervorgangs bzw. Lösungsvorgangs kann ein Tensid eingesetzt werden.

5 Sollen die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen in Form von Emulsionen vorliegen, so werden die Bestandteile der pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß den folgenden allgemeinen Vorgehensweisen zusammengegeben. Die geschlossene  
10 Wasserphase wird erst auf eine Temperatur im Bereich von ungefähr 60°C bis ungefähr 95°C, vorzugsweise ungefähr 70°C bis ungefähr 95°C, erhitzt, wobei die Wahl der verwendeten Temperatur von den physikalischen und chemischen Eigenschaften der Bestandteile, die die Öl-in-Wasser-Emulsion bilden, abhängt. Sobald die geschlossene Wasserphase die gewählte Temperatur erreicht hat, werden die  
15 Bestandteile der endgültigen Zusammensetzung, die in diesem Stadium zuzugeben sind, unter starkem Rühren mit dem Wasser vermischt und darin dispergiert. Als nächstes wird die Temperatur des Wassers auf ungefähr das Ausgangsniveau gebracht, wonach die Bestandteile der Zusammensetzung, die den nächsten Schritt bilden, zu der Zusammen-  
20 setzungsmischung unter mäßigem Rühren zugegeben werden, und es wird ungefähr 5 bis ungefähr 60 Minuten, vorzugsweise ungefähr 10 bis ungefähr 30 Minuten, je nach den Bestandteilen der ersten zwei Stufen, weiter gemischt. Hiernach wird die Zusammensetzungsmischung passiv oder aktiv auf ungefähr 20°C bis ungefähr 55°C gekühlt, so daß in den  
25 verbleibenden Stufen weitere Komponenten zugegeben werden können, wonach so viel Wasser zugegeben wird, daß die ursprünglich bestimmte Konzentration in der Gesamtzusammensetzung erzielt wird.

30 Erfindungsgemäß können die pharmazeutischen Zusammensetzungen in Form eines sterilen Injektionspräparats, zum Beispiel einer sterilen wäßrigen oder öligen Suspension zur Injektion vorliegen. Diese Suspension läßt sich nach fachbekannten Techniken mit geeigneten

Dispergier-, Netz- und Suspendiermitteln formulieren. Bei dem sterilen Injektionspräparat kann es sich auch um eine sterile Lösung oder Suspension zur Injektion in einem nichttoxischen parenteral unbedenklichen Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel handeln, zum Beispiel in Form einer Lösung in 1,3-Butandiol. Zu den unbedenklichen Konstituenten und Lösungsmitteln, die verwendet werden können, zählen Wasser, Ringersche Lösung sowie isotonische Kochsalzlösung. Außerdem werden sterile stabilisierte Öle üblicherweise als Lösungs- oder Suspendiermittel verwendet. Jedes milde stabilisierte Öl, darunter auch synthetische Mono- oder Diglyceride, kann für diesen Zweck verwendet werden. Fettsäuren wie Ölsäure und seine Glyceridderivate eignen sich zur Herstellung von Iniektabilia, ebenso natürliche pharmazeutisch unbedenkliche Öle, wie Olivenöl oder Rizinusöl, insbesondere in Form ihrer Polyethoxylate. Diese Öllösungen oder -suspensionen können auch als Verdünnungs- oder Dispergiermittel einen langkettigen Alkohol wie RH, HCIX oder einen ähnlichen Alkohol enthalten.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen lassen sich oral in einer beliebigen oral unbedenklichen Dosierungsform verabreichen, darunter Kapseln, Tabletten, wäßrige Suspensionen oder Lösungen, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll. Bei den Oraltabletten zählen Laktose und Maisstärke zu häufig verwendeten Trägern. Typischerweise werden auch Gleitmittel wie Magnesiumstearat zugegeben. Bei der oralen Verabreichung in Kapselform zählen Laktose und getrocknete Maisstärke zu nützlichen Streckmitteln. Sollen wäßrige Lösungen oral verwendet werden, so wird der Wirkstoff mit Emulgatoren und Suspendiermitteln vereinigt. Falls gewünscht können auch bestimmte Süßstoffe, Geschmacksstoffe oder Farbstoffe zugegeben werden. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können jedoch auch in Form von Suppositorien zur rektalen Verabreichung verabreicht werden. Solche Suppositorien können

dadurch hergestellt werden, daß man das Mittel mit einem geeigneten nicht reizenden Exzipiens vermischt, welches bei Raumtemperatur fest, bei der Rektaltemperatur jedoch flüssig ist und deshalb im Rektum schmilzt und so den Arzneistoff freigibt. Zu diesen Substanzen zählen

5 Kakaobutter, Bienenwachs sowie Polyethylenglykole.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können auch topisch verabreicht werden, insbesondere dann, wenn Flächen oder Organe, die einer topischen Anwendung leicht zugänglich

10 sind, das Ziel der Behandlung bilden, darunter Augenerkrankungen, Hauterkrankungen oder Erkrankungen des unteren Verdauungstrakts. Geeignete topische Formulierungen lassen sich leicht für diese Flächen oder Organe herstellen

15 Die topische Anwendung für den unteren Verdauungstrakt kann als Rektalsuppositorienformulierung wie oben beschrieben oder in Form eines geeigneten Darmeinlaufpformulierung erfolgen. Topisch wirksame Transdermalpflaster können ebenfalls verwendet werden.

20 Für die topischen Anwendung können die pharmazeutischen Zusammensetzungen als geeignete Salbe formuliert werden, die den wirksamen Bestandteil in einem oder mehreren Trägern suspendiert oder gelöst enthält. Zu Trägern für die topische Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen zählen Mineralöl, Paraffinöl, weißes

25 Vaseline, Propylenglykol, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Verbindung, emulgierendes Wachs und Wasser, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können jedoch auch als geeignete Lotion oder Creme, die die wirksamen Bestandteile in einem oder mehreren pharmazeutisch unbedenklichen

30 Trägern suspendiert oder gelöst enthalten, formuliert werden. Zu geeigneten Trägern zählen Mineralöl, Sorbitanmonostearat, Polysorbat,

Cetylesterwachs, Cetearylalkohol, 2-Octyldodecanol, Benzylalkohol und Wasser, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

5 Zu pharmazeutischen Zusammensetzungen, auf die sich die vor-  
liegende Verbindung erstreckt, zählen auch diejenigen, bei denen die  
therapeutisch wirksame Menge eines Wirkstoffs mit einer Verbindung  
der Formel I, die zur Behandlung oder Vorbeugung von durch  
Modulation der PDE IV-Aktivität wie hierin beschrieben vermittelten bzw.  
damit assoziierten Erkrankungen, krankhaften Störungen und Leiden  
10 erforderlich ist, in einer zur systemischen Verabreichung geeigneten  
Dosierungsform bereitgestellt wird. Eine derartige pharmazeutische  
Zusammensetzung enthält den Wirkstoff in einer geeigneten flüssigen  
Form zur Abgabe durch: (1) Injektion oder Infusion, sei es intraarteriell,  
intra- oder transdermal, subkutan, intramuskulär, intraspinal, intrathecal  
15 oder intravenös, wobei der Wirkstoff (a) als gelöster Stoff in Lösung  
vorliegt, (b) in der offenen Phase einer Emulsion oder in der offenen  
Phase einer Emulsion mit Phasenumkehr, bei der sich die Phase bei  
Injektion oder Infusion umkehrt, wobei solche Emulsionen geeignete  
Emulgatoren enthalten, vorliegt, oder (c) in einer Suspension als  
20 suspendierter Feststoff in kolloidaler Form oder in Form feinsten  
Teilchen vorliegt, wobei diese Suspension geeignete Suspendiermittel  
enthält, (2) Injektion oder Infusion in geeignete Körpergewebe oder  
-höhlen als Depot, wobei die Zusammensetzung den Wirkstoff lagert  
und anschließend zur systemischen Verteilung in Form einer Delayed-  
25 Release, Sustained-Release bzw. Controlled-Release freigibt, (3)  
Instillation, Inhalation oder Insufflation der pharmazeutischen  
Zusammensetzung in einer geeigneten festen Form in geeignete  
Körpergewebe oder -höhlen, wobei der Wirkstoff (a) in einem festen  
Implantat der Zusammensetzung vorliegt, das für die Freisetzung des  
30 Wirkstoffs in Form einer Delayed-Release, Sustained-Release bzw.  
Controlled-Release sorgt, (b) in einer teilchenförmigen Zusammen-  
setzung, die in die Lunge eingeatmet wird, vorliegt, bzw. (c) in einer

teilchenförmigen Zusammensetzung vorliegt, die in geeignete Körpergewebe oder -höhlen eingeblasen wird, wo die Zusammensetzung gewünschtenfalls für die Freisetzung des Wirkstoffs in Form einer Delayed-Release, Sustained-Release bzw. Controlled-Release bereitsteht, oder (4) Einnahme der pharmazeutischen Zusammensetzung in einer geeigneten festen oder flüssigen Form zur peroralen Abgabe des Wirkstoffs, wobei der Wirkstoff in einer festen Dosierungsform enthalten ist, oder (b) in einer flüssigen Dosierungsform enthalten ist.

Zu einzelnen Dosierungsformen der oben beschriebenen pharmazeutischen Zusammensetzungen zählen (1) Suppositorien als Spezialtyp eines Implantats, welche Grundlagen umfassen, die bei Raumtemperatur fest sind, jedoch bei Körpertemperatur schmelzen und so den Wirkstoff, den sie umfassen, langsam in das umgebende Körpergewebe abgeben, wo der Wirkstoff absorbiert wird und ein Transport erfolgt, so daß er systemisch verabreicht wird, (2) feste perorale Dosierungsformen der Gruppe (a) Oraltabletten, Kapseln, Caplets, Pastillen, Trochisken und mehrteilige Formen mit Delayed-Release-Freisetzung, (b) magensaftresistente Tabletten und Kapseln, die die Freisetzung und Absorption im Magen verhindern und so die Abgabe jenseits des Magens des behandelten Patienten ermöglichen, (c) Oraltabletten, Kapseln und feinteilige Formen mit Sustained-Release-Freigabe zur systemischen gesteuerten Freisetzung des Wirkstoffs über einen Zeitraum bis zu 24 Stunden, (d) rasch zerfallende Tabletten, (e) eingekapselte Lösungen, (f) Oralpasten, (g) ein Granulat, das in die bzw. in das Nahrungsmittel eines behandelten Patienten eingebracht wird, sowie (h) flüssige perorale Dosierungsformen aus der Gruppe der Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Emulsionen mit Phasenumkehr, Elexiere, Extrakte, Tinkturen und Konzentrate.

Zu pharmazeutischen Zusammensetzungen, auf die sich die vorliegende Verbindung erstreckt, zählen auch diejenigen, bei denen die therapeutisch wirksame Menge eines Wirkstoffs mit einer erfindungsgemäßen Verbindung, die zur Behandlung oder Vorbeugung von durch Modulation der PDE IV-Aktivität wie hierin beschrieben vermittelten bzw. damit assoziierten Erkrankungen, krankhaften Störungen und Leiden erforderlich ist, in einer Dosierungsform bereitgestellt wird, die sich für die lokale Verabreichung an einen behandelten Patienten eignet, wobei eine derartige pharmazeutische Zusammensetzung den Wirkstoff in einer geeigneten flüssigen Form enthält, um den Wirkstoff abzugeben durch (1) lokale Injektion oder Infusion, sei es intraarteriell, intraartikulär, intrachondrial, intrakostal, intrazystisch, intra- oder transdermal, intrafasciculär, intraligamentös, intramedullär, intramuskulär, intranasal, intraneural, intraoculär, d.h. ophthalmische Verabreichung, intraossär, intrapelvin, intrapericardial, intraspinal, intrasternal, intrasynovial, intratarsal oder intrathecal, darunter auch Bestandteile, die für eine Delayed-Release-, Controlled-Release- bzw. Sustained-Release-Freisetzung des Wirkstoffs an diesem Locus sorgen, wobei der Wirkstoff (a) als gelöster Stoff in Lösung vorliegt, (b) in der offenen Phase einer Emulsion oder in der offenen Phase einer Emulsion mit Phasenumkehr, bei der sich die Phase bei Injektion oder Infusion umkehrt, wobei solche Emulsionen geeignete Emulgatoren enthalten, vorliegt, oder (c) in einer Suspension als suspendierter Feststoff in kolloidaler Form oder in Form feinsten Teilchen vorliegt, wobei diese Suspension geeignete Suspendiermittel enthält, (2) in einer Injektion oder Infusion als Depot enthalten ist zur Freisetzung des Wirkstoffs an den Locus, wobei die Zusammensetzung den Wirkstoff lagert und anschließend an den Locus in Form einer Delayed-Release, Sustained-Release bzw. Controlled-Release freigibt, wobei die Zusammensetzung auch Bestandteile beinhaltet, die sicherstellen, daß der Wirkstoff in erster Linie lokal wirkt und wenig systemisches Carry-over verursacht, oder wobei die pharmazeutische Zusammensetzung den Wirkstoff in

einer geeigneten festen Form zur Abgabe des Inhibitors auf folgenden Weg enthält: (3) Instillation, Inhalation oder Insufflation an diesen Lokus, wobei der Wirkstoff enthalten ist in: (a) einem festen Implantat der Zusammensetzung, das an diesem Lokus implantiert wird, wobei die  
5 Zusammensetzung den Wirkstoff gegebenenfalls in Form einer Delayed-Release-, Sustained-Release- bzw. Controlled-Release-Freisetzung an den Lokus freigibt, (b) in einer teilchenförmigen Zusammensetzung, die in einen Lokus, darunter auch die Lunge, eingeatmet wird, bzw. (c) in einer teilchenförmigen Zusammensetzung,  
10 die in einen Lokus eingeblasen wird, wobei die Zusammensetzung Bestandteile beinhaltet, die sicherstellen, daß der Wirkstoff in erster Linie lokal wirkt und unwesentlich einem systemischen Carry-over unterliegt, sowie gegebenenfalls den Wirkstoff lokal in Form einer Delayed-Release-, Sustained-Release- bzw. Controlled-Release-  
15 Freigabe freisetzt. Zur ophthalmischen Verwendung lassen sich die pharmazeutischen Zusammensetzungen als mikronisierte Suspension in einer isotonischen sterilen Kochsalzlösung mit eingestelltem pH oder vorzugsweise als Lösungen in einer isotonischen sterilen Kochsalzlösung mit eingestelltem pH, mit oder ohne Konservierungsmittel wie  
20 Benzylalkoniumchlorid formulieren. Zur ophtalmischen Verwendung lassen sich die pharmazeutischen Zusammensetzungen auch in einer Salbe wie Vaseline formulieren.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen  
25 lassen auch mit einem Nasen-Aerosol oder durch Inhalation mit Verwendung eines Nebulisators, Trockenpulverinhalators oder Dosierinhalators verabreichen. Solche Zusammensetzungen werden nach Techniken, die in der Galenik gut bekannt sind, hergestellt, und können in Form von Lösungen in Kochsalzlösung mit Benzylalkohol  
30 oder anderen geeigneten Konservierungsmitteln, Resorptionsförderern zur Verbesserung der biologischen Verfügbarkeit, Fluorkohlenwasser-

stoffen und/oder anderen üblichen Solubilisierungsmitteln oder Dispergatoren hergestellt werden.

Wie bereits erwähnt können die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I einen zu behandelnden Patienten systemisch in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung in einer geeigneten flüssigen Form mittels Injektion oder Infusion verabreicht werden. Im Körper des Patienten befinden sich verschiedene Stellen und Organsysteme, die es der korrekt formulierten pharmazeutischen Zusammensetzung, sobald sie injiziert oder infundiert ist, gestatten, den gesamten Körper und alle Organsysteme des behandelten Patienten zu durchdringen. Bei einer Injektion handelt es sich um eine Einzeldosis der pharmazeutischen Zusammensetzung, die üblicherweise mittels einer Spritze in das betreffende Gewebe eingepreßt wird. Die häufigsten Arten der Injektion sind intramuskulär, intravenös und subkutan. Im Gegensatz dazu handelt es sich bei der Infusion um die langsame Einbringung der pharmazeutischen Zusammensetzung in das betroffene Gewebe. Die häufigste Art der Infusion ist die intravenöse Infusion. Zu weiteren Arten der Injektion oder Infusion zählen die intraarterielle, intra- oder transdermale (darunter auch subkutane) oder intraspinale, insbesondere intratekale, Injektion oder Infusion. In diesen flüssigen pharmazeutischen Zusammensetzungen kann der Wirkstoff als gelöster Stoff in Lösung vorliegen. Dies stellt den häufigsten und am stärksten bevorzugten Typ einer solchen Zusammensetzung dar, es ist jedoch ein Wirkstoff in einer Salzform erforderlich, die eine einigermaßen gute Löslichkeit in Wasser aufweist. Das mit Abstand am stärksten bevorzugte Lösungsmittel für solche Zusammensetzungen ist Wasser (oder Kochsalzlösung). Gelegentlich können übersättigte Lösungen verwendet werden, diese sind jedoch problematisch in bezug auf ihre Stabilität und daher für den alltäglichen Gebrauch unpraktisch.

Falls es nicht möglich ist, eine bevorzugte Verbindung in einer Form zu erhalten, die die erforderliche Löslichkeit in Wasser aufweist, wie dies manchmal der Fall ist, kann der Durchschnittsfachmann mit seinen Fähigkeiten eine Emulsion herstellen, wobei es sich um eine Dispersion von kleinen Tröpfchen einer Flüssigkeit, der offenen oder inneren Phase, in einer zweiten Flüssigkeit, der geschlossenen oder äußeren Phase, mit der diese unmischbar ist, handelt. Die beiden Flüssigkeiten werden durch pharmazeutisch unbedenkliche Emulgatoren in emulgiertem Zustand gehalten. Handelt es sich bei dem Wirkstoff um ein wasserunlösliches Öl, kann er daher in einer Emulsion, bei der er die offene Phase bildet, verabreicht werden. Ist der Wirkstoff wasserunlöslich, jedoch in einem mit Wasser unmischbaren Lösungsmittel löslich, kann ebenfalls eine Emulsion verwendet werden. Obwohl der Wirkstoff am häufigsten als offene oder innere Phase einer sogenannten Öl-in-Wasser-Emulsion verwendet würde, könnte er auch als offene oder innere Phase einer Emulsion mit Phasenumkehr, die üblicherweise als Wasser-in-Öl-Emulsion bezeichnet wird, verwendet werden. Hier ist der Wirkstoff wasserlöslich und könnte als einfache wäßrige Lösung verabreicht werden. Solche Emulsionen mit Phasenumkehr invertieren jedoch bei Injektion oder Infusion in ein wäßriges Medium, wie das Blut, und bieten den Vorteil eines rascheren und wirksameren Dispergierens des Wirkstoffs in dieses wäßrige Medium als bei Verwendung einer wäßrigen Lösung. Emulsionen mit Phasenumkehr werden mit fachbekannten geeigneten pharmazeutisch unbedenklichen Emulgatoren hergestellt.

Ist der Wirkstoff beschränkt wasserlöslich, so kann er auch als suspensierter Feststoff in kolloidaler oder feinteiliger Form in einer Suspension, die unter Verwendung geeigneter pharmazeutisch unbedenklicher Suspensiermittel hergestellt wird, verabreicht werden. Die den Wirkstoff enthaltenden suspendierten Feststoffe können auch

als Zusammensetzungen mit Delayed-Release-, Sustained-Release-, bzw. Controlled-Release-Freigabe formuliert werden.

Obwohl die systemische Verabreichung am häufigsten durch Injektion  
5 oder Infusion einer Flüssigkeit erfolgt, existieren viele Situationen, in denen es vorteilhaft oder sogar erforderlich ist, den Wirkstoff als Feststoff abzugeben. Die systemische Verabreichung von Feststoffen wird durch Instillation, Inhalation oder Insufflation einer pharmazeutischen Zusammensetzung in geeigneter fester Form, die den Wirkstoff enthält,  
10 durchgeführt. Bei der Instillation des Wirkstoffs kann ein festes Implantat der Zusammensetzung in geeignete Körpergewebe oder -höhlen eingesetzt werden. Das Implantat kann eine Matrix aus biologisch kompatiblen und biologisch abbaubaren Substanzen enthalten, in der Teilchen eines festen Wirkstoffs dispergiert sind, oder in der möglicherweise  
15 Tropfen oder isolierte Zellen eines flüssigen Wirkstoffs eingeschlossen sind. Die Matrix soll vom Körper möglichst abgebaut und vollständig resorbiert werden. Die Zusammensetzung der Matrix wird auch bevorzugt so ausgewählt, daß der Wirkstoff über längere Zeiträume, sogar mehrere Monate, in Form einer Controlled-Release-, Sustained-Release- bzw. Delayed-Release-Freisetzung abgegeben  
20 wird.

Der Ausdruck "Implantat" bezieht sich meistens auf eine feste wirkstoffhaltige pharmazeutische Zusammensetzung, während der  
25 Ausdruck "Depot" üblicherweise eine flüssige wirkstoffhaltige pharmazeutische Zusammensetzung bedeutet, die in einem beliebigen geeigneten Körpergewebe oder einer beliebigen geeigneten Körperhöhle abgelegt wird und so ein Reservoir oder einen Pool bildet, der langsam in die umgebenden Gewebe und Organe wandert und  
30 schließlich und endlich systemisch verteilt wird. Diese Unterscheidungen werden in der Fachwelt jedoch nicht immer streng gehandhabt und es wird daher vorgesehen, daß sich der Umfang der vorliegenden

Erfindung auf flüssige Implantate und feste Depots sowie sogar jeweils feste und flüssige Mischformen erstreckt. Suppositorien können als eine Art Implantat aufgefaßt werden, da sie Grundlagen enthalten, die bei Raumtemperatur fest sind, jedoch bei der Körpertemperatur eines Patienten schmelzen und so den Wirkstoff, mit dem sie ausgestattet sind, langsam in das umgebende Gewebe des Körpers des Patienten freigeben, wo der Wirkstoff resorbiert und abtransportiert wird, und so systemisch verabreicht wird.

Die systemische Verabreichung läßt sich auch mittels Inhalation oder Insufflation eines Pulvers durchführen, d.h. einer teilchenförmigen wirkstoffhaltigen Zusammensetzung. Zum Beispiel kann der Wirkstoff in Pulverform mit üblichen Geräten zur Aerosolbildung teilchenförmiger Formulierungen in die Lunge eingeatmet werden. Der Wirkstoff kann als teilchenförmige Formulierung auch durch Insufflation verabreicht werden, d.h. durch einfaches Stäuben oder mit üblichen Geräten zur Aerosolbildung von teilchenförmigen Formulierungen in geeignete Körpergewebe oder -höhlen geblasen oder anderweitig dispergiert werden. Diese teilchenförmigen Zusammensetzungen können ebenfalls nach gut bekannten Prinzipien und mit bekannten Materialien so formuliert werden, daß man zu einem Wirkstoff mit Delayed-Release-, Sustained-Release- bzw. Controlled-Release-Freigabe gelangt.

Zu weiteren Möglichkeiten der systemischen Verabreichung, bei denen die erfindungsgemäßen Wirkstoffe entweder in flüssiger oder in fester Form verwendet werden, zählen der transdermale, intranasale und ophthalmische Verabreichungsweg. Insbesondere können Transdermalpflaster nach in der Arzneistoffabgabe bekannten Techniken hergestellt und auf die Haut des zu behandelnden Patienten aufgebracht werden, wonach der Wirkstoff aufgrund seiner formulierten Löslichkeitseigenschaften durch die Epidermis und in die Dermis-schichten der Haut des Patienten wandert, wo er als Teil der allge-

meinen Zirkulation des Patienten aufgenommen wird und schließlich und endlich zu einer systemischen Verteilung des Wirkstoffs über eine gewünschte, längere Zeitdauer führt. Dazu zählen auch Implantate, die unter die Epidermisschicht der Haut gegeben werden, d.h. zwischen die Epidermis und die Dermis der Haut des behandelten Patienten. Ein  
5 derartiges Implantat wird gemäß gut bekannter Prinzipien und Materialien, die häufig bei dieser Abgabetechnik verwendet werden, formuliert, und kann auf solche Art und Weise hergestellt werden, daß der Wirkstoff nach dem Prinzip der Controlled-Release-, Sustained-Release-  
10 bzw. Delayed-Release-Freisetzung in die systemische Zirkulation des Patienten abgegeben wird. Derartige subepidermalen (subkutikulären) Implantate sind genauso leicht wie Transdermalpflaster einzusetzen und bieten die gleiche wirksame Abgabe, jedoch ohne dem Abbau, der Schädigung oder der zufälligen Entfernung ausgesetzt zu sein, die  
15 davon herrührt, daß das Pflaster auf der äußersten Schicht der Haut des Patienten exponiert ist.

In der obigen Beschreibung der pharmazeutischen Zusammensetzungen, die eine bevorzugte Verbindung enthalten, wurden die  
20 gleichwertigen Ausdrücke "Verabreichung", "Verabreichung von", "Verabreichen" und "ein (e)...verabreichen" in bezug auf diese pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet. Diese Ausdrücke sollen im vorliegenden Zusammenhang bedeuten, daß einen behandlungsbedürftigen Patienten eine erfindungsgemäße pharmazeutische  
25 Zusammensetzung auf einem beliebigen der hier beschriebenen Verabreichungswege zur Verfügung gestellt wird, wobei es sich bei dem Wirkstoff um eine bevorzugte Verbindung oder ein Prodrug, ein Derivat oder einen Metaboliten hiervon handelt, das bzw. der sich zur  
Behandlung einer durch Modulation der PDE IV-Aktivität vermittelten  
30 oder hiermit assoziierten Erkrankung, krankhaften Störung oder eines derartigen Leiden bei diesem Patienten eignet. Die vorliegende Erfindung erstreckt sich daher auf eine beliebige andere Verbindung,

die bei Verabreichung an einen Patienten fähig ist, eine bevorzugte Verbindung direkt oder indirekt zur Verfügung zu stellen. Solche Verbindungen sind als Prodrugs bekannt, und es existieren viele etablierte Vorgehensweisen zur Herstellung solcher Prodrug-Formen der bevorzugten Verbindungen.

Die Dosis bzw. Dosierung der bei der Behandlung oder Vorbeugung einer durch Modulation der PDE IV-Aktivität vermittelten bzw. damit assoziierten Erkrankung, krankhaften Störung bzw. eines derartigen Leidens hängt von verschiedenen Faktoren wie der Art des Inhibitors, der Größe des Patienten, dem Behandlungsziel, der Art der zu behandelnden Pathologie, der jeweils verwendeten pharmazeutischen Zusammensetzung sowie den Beobachtungen und Schlußfolgerungen des behandelnden Arztes ab.

Bei einer oralen Dosierungsform, z.B. einer Tablette oder Kapsel, liegen geeignete Dosismengen der Verbindungen der Formel I zwischen ungefähr 0,1 µg Wirkstoff/kg und ungefähr 50,0 mg Wirkstoff/kg Körpergewicht und Tag, vorzugsweise zwischen ungefähr 5,0 µg Wirkstoff/kg und ungefähr 5,0 mg Wirkstoff/kg Körpergewicht und Tag, stärker bevorzugt zwischen ungefähr 10,0 µg Wirkstoff/kg und ungefähr 1,0 mg Wirkstoff/kg Körpergewicht und Tag, am stärksten bevorzugt zwischen ungefähr 20,0 µg Wirkstoff/kg und ungefähr 0,5 mg Wirkstoff/kg Körpergewicht und Tag.

Wird die Dosierungsform topisch an die Bronchien und die Lunge verabreicht, z.B. mittels Pulverinhalator oder Nebulisator, so liegen geeignete Dosismengen der Verbindungen zwischen ungefähr 0,001 µg Wirkstoff/kg und ungefähr 10,0 mg Wirkstoff/kg Körpergewicht und Tag, vorzugsweise zwischen ungefähr 0,5 µg Wirkstoff/kg und ungefähr 0,5 mg Wirkstoff/kg Körpergewicht und Tag, stärker bevorzugt zwischen

1,0 µg Wirkstoff/kg und ungefähr 0,1 mg Wirkstoff/kg Körpergewicht und Tag, am stärksten bevorzugt zwischen ungefähr 2,0 µg Wirkstoff/kg und ungefähr 0,05 mg Wirkstoff/kg Körpergewicht und Tag.

- 5 Um den Bereich der oralen Tagesdosis, die wie oben beschrieben verwendet werden könnte, zu erläutern und unter Zuhilfenahme eines typischen Körpergewichts von 10 kg und 100 kg liegen geeignete Dosismengen der Verbindungen der Formel I zwischen ungefähr 1,0 – 10,0 µg und 500,0 – 5000,0 mg des Wirkstoffs mit einer bevorzugten
- 10 Verbindung pro Tag, vorzugsweise zwischen ungefähr 50,0 und 500,0 µg und 50,0 – 500,0 mg des Wirkstoffs mit einer bevorzugten Verbindung pro Tag, stärker bevorzugt zwischen ungefähr 100,0 – 1000,0 µg und 10,0 – 100,0 mg eines Wirkstoffs mit einer bevorzugten Verbindung pro Tag, am stärksten bevorzugt zwischen ungefähr 200,0 –
- 15 20000 µg und ungefähr 5,0 – 500 mg des Wirkstoffs mit einer bevorzugten Verbindung pro Tag. Diese Dosierbereiche stellen Gesamtdosismengen des Wirkstoffs pro Tag für einen bestimmten Patienten dar. Wie oft eine Dosis pro Tag verabreicht wird, hängt von pharmakologischen und pharmakokinetischen Faktoren wie der
- 20 Halbwertszeit des Wirkstoffs, welche seine Katabolisierungsgeschwindigkeit und Clearance widerspiegelt, sowie dem minimalen und optimalen Blutplasmaspiegel bzw. anderen Körperflüssigkeitsspiegeln des Wirkstoffs in einem Patienten, die für eine therapeutische
- 25 Wirksamkeit erforderlich sind, ab.

- Bei der Festsetzung der Anzahl Dosen pro Tag und der Wirkstoffmenge pro Dosis, die verabreicht werden, müssen auch zahlreiche andere Faktoren in Betracht gezogen werden. Ein weiterer derartiger Faktor ist nicht zuletzt die jeweilige Reaktion des behandelten Patienten. So
- 30 werden zum Beispiel bei Verwendung des Wirkstoffs zur Behandlung oder Vorbeugung von Asthma bei topischer Verabreichung über

Aerosol-Inhalation in die Lungen ein bis vier Dosen, die aus Betätigungen eines Abgabegeräts bestehen, d.h. "Sprühstößen" eines Inhalators, pro Tag verabreicht, wobei jede Dosis ungefähr 50,0 µg bis ungefähr 10,0 mg Wirkstoff enthält.

5

Die Erfindung betrifft weiterhin auch Arzneimittel mit mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder ihren pharmazeutisch verwendbaren Derivaten, Solvaten und Stereoisomeren, deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Exzipientien und/oder Hilfsstoffen.

10

Die Erfindung betrifft weiterhin auch Arzneimittel mit mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder ihren pharmazeutisch verwendbaren Derivaten, Solvaten und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen sowie mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

15

Die Erfindung betrifft auch einen Satz (ein Kit) bestehend aus getrennten Packungen

20

(a) einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I und/oder ihren pharmazeutisch verwendbaren Derivaten, Solvaten und Stereoisomeren, sowie deren Mischungen in allen Verhältnissen und

(b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

25

Der Satz beinhaltet geeignete Behältnisse wie Schachteln, einzelne Flaschen, Beutel oder Ampullen. Der Satz kann zum Beispiel einzelne Ampullen umfassen, die jeweils eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie eine wirksame Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs in gelöster oder lyophilisierter Form enthalten.

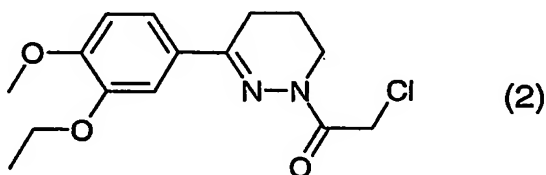
30

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation

Massenspektrometrie (MS) (electron impact ionization)  $M^+$   
FAB (fast atom bombardment)  $(M+H)^+$

### Beispiel 1

1.1 Zu einer Lösung von 9,8 g (1) und 3,8 ml Pyridin in 100 ml Dichlormethan (DCM) tropft man unter Rühren und Kühlung 3,5 ml Chloracetylchlorid und rührt 16 Stunden bei Raumtemperatur nach. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 6,1 g



1.2 Zu einer Lösung von 3,045 g N-Hydroxyphthalimid und 3,3 g Kaliumcarbonat in 35 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) gibt man 5,8 g (2) und rührt 4 Stunden bei 50° nach. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 4,8 g (3).

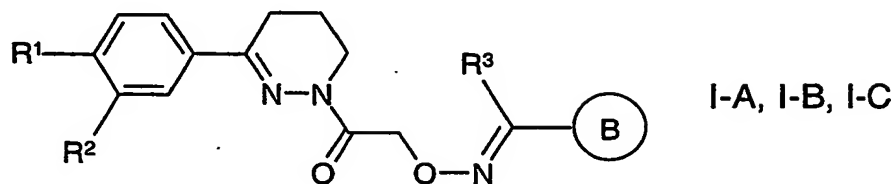
1.3 Eine Lösung von 4,8 g (3) in 200 ml Essigester wird mit 700 mg Ethanolamin versetzt und 2 Stunden bei 60° gerührt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 2,8 g (4).

1.4 Eine Lösung von 0,1 g (4) und 0,02 ml Eisessig in 10 ml Ethanol wird mit 44,3 mg 4-Methoxybenzaldehyd versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wird entfernt, der Rückstand wird mit Ether  
5 aufgerührt, abgesaugt und mit Ether gewaschen.

Man erhält 110 mg der Verbindung 4-Methoxy-benzaldehyd O-{2-[3-(3-ethoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-oxim (I-A-1; siehe Tabelle 1).

## Verbindungen der Formeln I-A, I-B und I-C



5 Tabelle 1

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	B	Bemerkungen
I-A-1	OMe	OEt	H	4-Methoxy-phenyl	
I-A-2	OMe	OEt	H	Phenyl	
I-A-3	OMe	OEt	H	4-Hydroxy-phenyl	
I-A-4	OMe	OEt	H	Pyridin-4-yl	
I-A-5	OMe	OEt	H	Pyridin-4-yl-N-oxid	
I-B-1	OMe	OPr	H	4-Methoxyphenyl	
I-B-2	OMe	OPr	H	Phenyl	
I-B-3	OMe	OPr	H	Pyridin-4-yl	
I-B-4	OMe	OPr	H	Pyridin-4-yl-N-oxid	
I-B-5	OMe	OPr	H	4-Nitrophenyl	
I-C-1	OMe	OEt	H	4-BOC-amino-phenyl	
I-C-2	OMe	OEt	H	4-Amino-phenyl	
I-C-3	OMe	OEt	H	4-[(CN) <sub>2</sub> C=N-NH]-phenyl	
I-C-4	OMe	OEt	H	3-[(CN) <sub>2</sub> C=N-NH]-phenyl	
I-C-5	OMe	OPr	H	4-[(CN) <sub>2</sub> C=N-NH]-phenyl	

Me = Methyl; Et = Ethyl; Pr = Propyl

Analog erhält man durch Umsetzung von (4) mit

- 5    Benzaldehyd,  
     4-Hydroxybenzaldehyd,  
     Pyridin-4-carbaldehyd,  
     Pyridin-N-oxid-4-carbaldehyd,

10    die nachstehenden Verbindungen

     I-A-2,

     I-A-3,

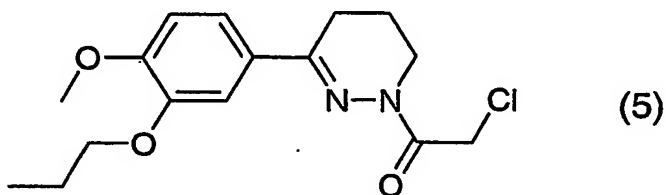
     I-A-4,

15    I-A-5.

### Beispiel 2

Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von

20



mit

- 25    4-Methoxybenzaldehyd,  
     Benzaldehyd,  
     Pyridin-4-carbaldehyd,  
     Pyridin-N-oxid-4-carbaldehyd,

## 4-Nitrobenzaldehyd

die nachstehenden Verbindungen der Formel I-B (Tabelle 1)

5 I-B-1,  
I-B-2,  
I-B-3,  
I-B-4,  
I-B-5.

10

### Beispiel 3

15

3.1 Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von (4) mit 4-BOC-amino-benzaldehyd die Verbindung I-C-1 (Tabelle 1).

3.2 Durch Abspaltung der BOC-Schutzgruppe mit HCl in Dioxan erhält man I-C-2.

20

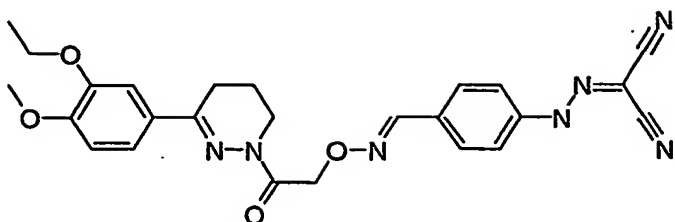
3.3 Zu einer Lösung von 0,6 25 %iger HCl in 10 ml Wasser gibt man 270 mg I-C-2. Man kühlt auf  $-2^{\circ}$ , gibt 48,3 mg  $\text{NaNO}_2$  zu und rührt 1 Stunde nach. Dann werden 43,5 mg Malodinitril zugegeben und 1 Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. Man stellt mit gesättigter Natriumacetatlösung auf pH 5, filtriert das ausgefallene Material ab, wäscht mit Wasser und trocknet 16 Stunden bei  $50^{\circ}$ .

25

Mit der äquimolaren Menge einer 0,5 N KOH in Methanol wird das Filtrat versetzt und eingeeengt. Der Rest wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 230 mg 2- $\{4-[(2-[3-(3\text{-Ethoxy-4-methoxy-phenyl})-5,6\text{-dihydro-}4H\text{-pyridazin-1-yl)]-2\text{-oxo-ethoxyimino}\}\text{-methyl})\text{-phenyl}\}\text{-hydrazono}\}\text{-malonsäurenitril, Kaliumsalz (I-C-3)}$

30



I-C-3.

Analog erhält man die Verbindungen

5        2-[[3-({2-[3-(3-Ethoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4*H*-pyridazin-1-yl]- 2-oxo-ethoxyimino}-methyl)-phenyl]-hydrazono}-malonsäurenitril, Kaliumsalz (I-C-4) und

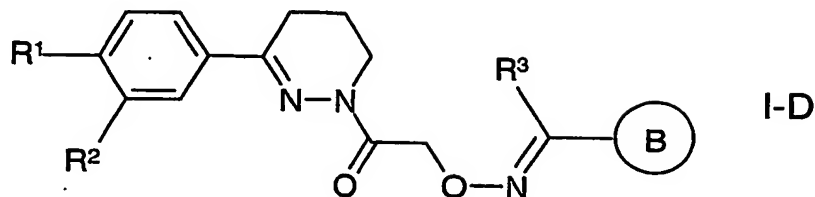
10        2-[[3-({2-[3-(3-Propoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4*H*-pyridazin-1-yl]- 2-oxo-ethoxyimino}-methyl)-phenyl]-hydrazono}-malonsäurenitril, Kaliumsalz (I-C-5).

#### Beispiel 4

15        4.1        Zu einer Lösung von 600 mg (4) in Ethanol/Eisessig gibt man 293 mg Benzoylameisensäure und rührt 16 Stunden bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand wird mit Ether aufgerührt, abgesaugt und mit Ether gewaschen. Man erhält 800 mg der Verbindung {2-[3-(3-Ethoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4*H*-pyridazin-1-yl]-2-oxo-ethoxyimino}-2-phenyl-essigsäure (I-D-1; Tabelle 2).

20

## Verbindungen der Formeln I-D



5      Tabelle 2

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	B	Bemerkungen
I-D-1	OMe	OEt	COOH	Phenyl	
I-D-2	OMe	OEt	N-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-N-methyl-aminocarbonyl-	Phenyl	
I-D-3	OMe	OEt	4-Methyl-piperazinyl-carbonyl	Phenyl	
I-D-4	OMe	OEt	N,N-Dimethylamino-ethylaminocarbonyl	Phenyl	

Me = Methyl;      Et = Ethyl;      Pr = Propyl

4.2      Durch weitere Umsetzung von I-D-1 mit den Aminen

10      1-Methyl-4-(methylamino)-piperidin,

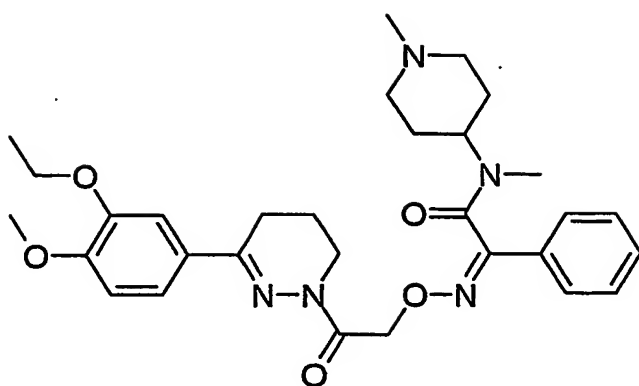
4-Methyl-piperazin,

2-Dimethylamino-ethylamin

erhält man die nachstehenden Verbindungen

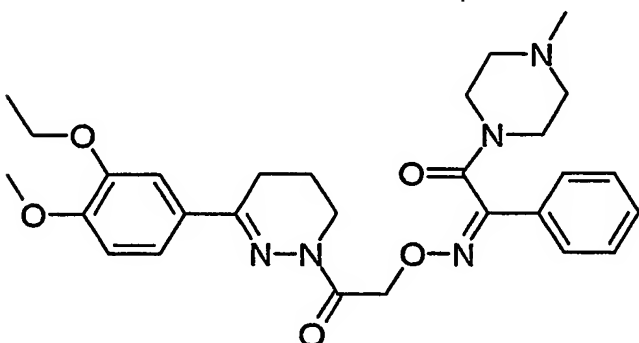
15      2-{2-[3-(3-Ethoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]-2-oxo-ethoxyimino}-N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-2-phenyl-acetamid (I-D-2)

106



I-D-2

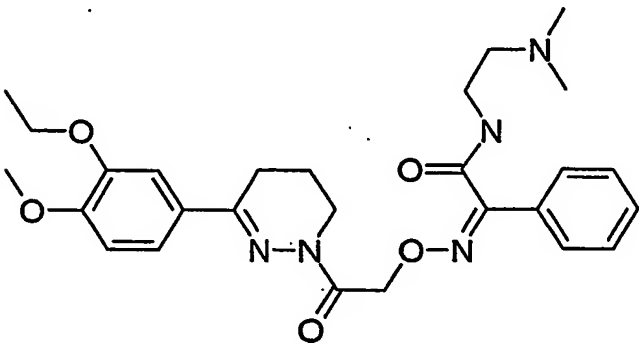
1-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-2-phenyl-ethane-1,2-dione 2-(O-{2-[3-(3-ethoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-oxim (I-D-3)



I-D-3

5

N-(2-Dimethylamino-ethyl)-2-{2-[3-(3-ethoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]-2-oxo-ethoxyimino}-2-phenyl-acetamid (I-D-4)



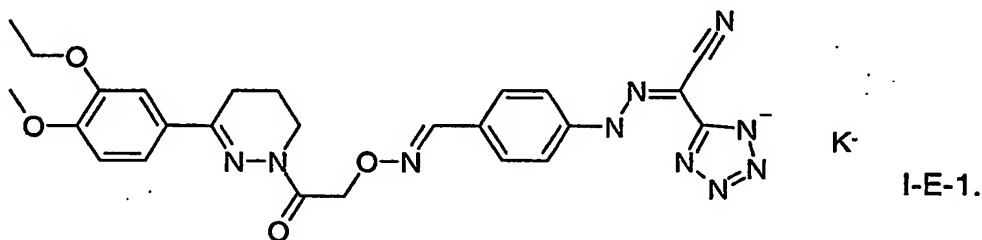
I-D-4

10

Beispiel 5

Eine Lösung von 500 mg I-C-3, 66 mg Ammoniumchlorid, 81 mg Natriumazid und einer katalytischen Menge Lithiumchlorid in 4 ml DMF wird 24 Stunden bei 120° gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt auf übliche Weise, wonach die getrockneten Kristalle wieder in Methanol gelöst werden. Man versetzt mit einer äquivalenten Menge KOH in Methanol. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wird mit Essigester/Diethylether versetzt.

Ausbeute: 460 mg der Verbindung 2-[[4-({2-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-5,6-dihydro-4*H*-pyridazin-1-yl]-2-oxo-ethoxyimino}-methyl)-phenyl]-hydrazono}-2-(1*H*-tetrazol-5-yl)essigsäurenitril, Kaliumsalz (I-E-1)



**Beispiel I: Auswirkung der Verbindungen der Formel I auf die Proliferation von T-Zellen**

Periphere Blutmonozyten (PBMC) werden aus dem Blut gesunder Spender nach dem Lymphoprep-Gradientenverfahren isoliert. Pro Well werden 200000 PBMC in RPMI1640-Kulturmedium mit 5% hitze-inaktiviertem Humanserum (AB-Pool) 5 Tage bei 37°C und 10% CO<sub>2</sub> in 96-Well-Flachbodenmikrotiterplatten kultiviert. Die T-Zellen der PBMC-Probe werden selektiv mit einem monoklonalen Antikörper gegen CD3 stimuliert. Die Kulturen werden in dreifacher Wiederholung, darunter eine Kontrollgruppe ohne Behandlung, angesetzt.

Die Verbindungen der Formel I werden in einer Konzentration von 10<sup>-2</sup> M in DMSO gelöst und mit Kulturmedium verdünnt. Die Kontrollkulturen werden mit DMSO entsprechend der Inhibitor-konzentration behandelt. 18 Stunden vor dem Ende des Assays werden die Kulturen mit <sup>3</sup>H-Thymidin versetzt. Der Einbau der Radioaktivität in die Zellen wird dann in einem Beta-Zählgerät gemessen.

Die Werte von mindestens drei unabhängigen Versuchen werden als Prozenzhemmung der Kontrolle (Mittel ± SFN) ohne Inhibitor berechnet. Aus diesen Werten wird der IC<sub>50</sub>-Wert bestimmt.

**Beispiel II: Auswirkung der Verbindungen der Formel I auf die Cytokinproduktion in menschlichen peripheren Blutmonocyten**

Periphere Blutmonozyten (PBMC) werden aus dem Blut gesunder Spender nach dem Lymphoprep-Gradientenverfahren isoliert. Pro Well werden 200000 PBMC in RPMI1640-Kulturmedium mit 5% hitze-inaktiviertem Humanserum (AB-Pool) bei 37°C und 10% CO<sub>2</sub> in 96-Well-Flachbodenmikrotiterplatten kultiviert. Die Kulturen werden in dreifacher Wiederholung, darunter eine Kontrollgruppe, angesetzt. Lösungen der Verbindungen der Formel I in DMSO werden in einer Konzentration von 10<sup>-2</sup> M hergestellt und mit Kulturmedium verdünnt. Die Kontrollkulturen werden mit DMSO-Konzentrationen entsprechend den Inhibitorkonzentrationen behandelt.

Die Kulturüberstände von drei unabhängigen Versuchen werden gepoolt und die Cytokinaktivität im Überstand wird mit kommerziell erhältlichen ELISA-Test-Kits gemessen.

Die Daten werden als Prozenthemmung/Stimulation der Kontrolle ohne die Verbindung berechnet und der  $IC_{50}$ -Wert bzw.  $EC_{50}$ -Wert bei der Stimulation wird daraus bestimmt.

Die folgenden Beispiel betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

#### 10 **Beispiel A: Injektionsgläser**

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

#### **Beispiel B: Suppositorien**

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

#### **Beispiel C: Lösung**

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g  $NaH_2PO_4 \cdot 2 H_2O$ , 28,48 g  $Na_2HPO_4 \cdot 12 H_2O$  und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

#### **Beispiel D: Salbe**

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

5      **Beispiel E: Tabletten**

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Laktose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise so zu Tabletten verpreßt, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

10      **Beispiel F: Dragees**

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

15      **Beispiel G: Kapseln**

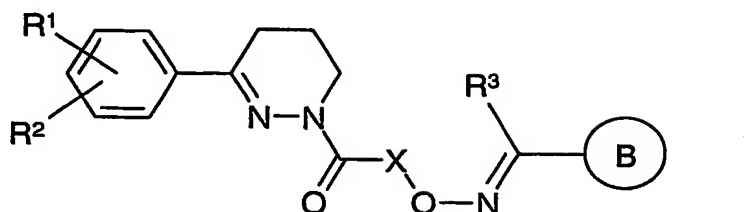
20      2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

25      **Beispiel H: Ampullen**

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

## Patentansprüche

### 1. Verbindungen der Formel I



5 worin

$R^1, R^2$  jeweils unabhängig voneinander H, OH,  $OR^8$ ,  $-SR^8$ ,  $-SOR^8$ ,  $-SO_2R^8$  oder Hal bedeuten,

$R^1$  und  $R^2$  zusammen auch  $-OCH_2O-$  oder  $-OCH_2CH_2O-$  bedeuten,

10  $R^3$  H,  $A''R^7$ ,  $COA''R^7$ ,  $COOA''R^7$ ,  $CONH_2$ ,  $CONHA''R^7$ ,  $CON(A''R^7)(A'''R^7)$ ,  $CONR^{10}Het$ ,  $NH_2$ ,  $NHA''R^7$ ,  $N(A''R^7)(A'''R^7)$ ,  $NCOA''R^7$  oder  $NCOOA''R^7$ ,

B einen aromatischen isocyclischen oder heterocyclischen Rest, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch  $R^4$ ,  $R^5$  und/oder  $R^6$  substituiert sein kann,

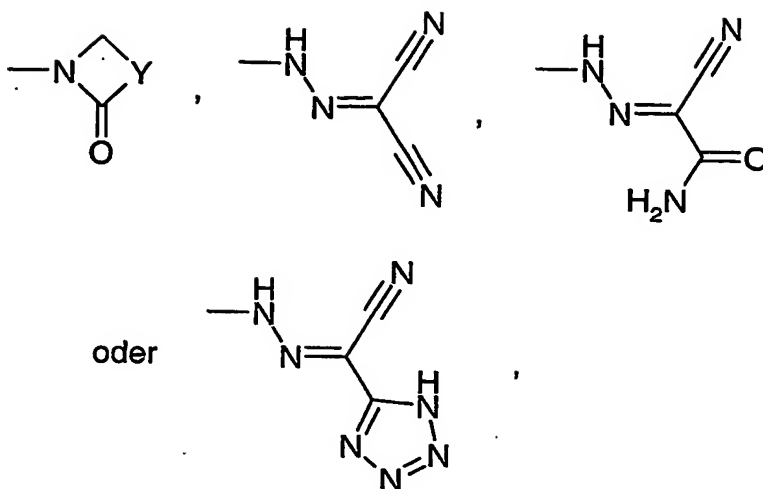
15 X Alkylen mit 1-10 C-Atomen oder Alkenylen mit 2-8 C-Atomen,

worin eine, zwei oder drei  $CH_2$ -Gruppen durch O, S, SO,  $SO_2$ , NH oder  $NA''R^7$  ersetzt sein können,

20 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,

$R^4, R^5, R^6$  jeweils unabhängig voneinander H,  $A''R^7$ , OH,  $OA''R^7$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NHA''R^7$ ,  $N(A''R^7)(A'''R^7)$ ,  $NHCOA''R^7$ ,  $NHCOOA''R^7$ ,  $NHCONH_2$ ,  $NHCONHA''R^7$ ,  $NHCON(A''R^7)(A'''R^7)$ , Hal,  $COOH$ ,  $COOA''R^7$ ,  $CONH_2$ ,  $CONHA''R^7$ ,  $CON(A''R^7)(A'''R^7)$ ,

25



- $R^7$  H, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONAA', NH<sub>2</sub>, NHA, NAA', NCOA, NCOOA, OH oder OA,
- 5  $R^8$  A, Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen, Alkylencycloalkyl mit 4-8 C-Atomen oder Alkenyl mit 2-8 C-Atomen,
- $R^9$  Alkyl mit 1-10 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen, Alkylencycloalkyl mit 4-8 C-Atomen oder Alkenyl mit 2-8 C-Atomen,
- 10 worin eine, zwei oder drei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, NMe, NEt und/oder durch -CH=CH-Gruppen ersetzt sein können, 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können und/oder 1 H-Atom durch  $R^7$  ersetzt sein kann,
- 15 Y Alkylen mit 1-10 C-Atomen oder Alkenylen mit 2-8 C-Atomen, worin eine, zwei oder drei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH oder NR<sup>9</sup> und/oder 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,
- 20 A, A' jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1-10 C-Atomen oder Alkenyl mit 2-8 C-Atomen,

- worin eine, zwei oder drei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH oder NR<sup>9</sup> und/oder 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können, oder
- 5 Aryl oder Het,
- A und A' zusammen auch eine Alkylenkette mit 2-7 C-Atomen, worin eine, zwei oder drei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, NR<sup>9</sup>, NCOR<sup>9</sup> oder NCOOR<sup>9</sup> ersetzt sein können,
- A'', A''' jeweils unabhängig voneinander
- 10 fehlt, Alkylen mit 1-10 C-Atomen, Alkenylen mit 2-8 C-Atomen oder Cycloalkylen mit 3-7 C-Atomen, worin eine, zwei oder drei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH oder NR<sup>9</sup> und/oder 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,
- 15 A'' und A''' zusammen auch eine Alkylenkette mit 2-7 C-Atomen, worin eine, zwei oder drei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, NR<sup>9</sup>, NCOR<sup>9</sup> oder NCOOR<sup>9</sup> ersetzt sein können,
- Aryl unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, R<sup>11</sup>, OR<sup>10</sup>, N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>10</sup>, CON(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>10</sup>COR<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>CON(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>10</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>m</sub>R<sup>11</sup> substituiertes Phenyl, Naphthyl, Fluorenyl oder Biphenyl,
- 20 R<sup>10</sup> H oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
- R<sup>11</sup> Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
- 25 Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff, Hal, R<sup>11</sup>, OR<sup>10</sup>, N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>10</sup>, CON(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>10</sup>COR<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>CON(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, COR<sup>10</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup> und/oder
- 30 S(O)<sub>m</sub>R<sup>11</sup> substituiert sein kann,
- Hal F, Cl, Br oder I,

m 0, 1 oder 2,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Stereoisomere und E/Z-Isomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin  $R^1$ ,  $R^2$  jeweils unabhängig voneinander Alkoxy mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Stereoisomere und E/Z-Isomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

3. Verbindungen nach Anspruch 1, worin  $R^1$ ,  $R^2$  jeweils unabhängig voneinander H, Methoxy, Ethoxy, Benzyloxy, Propoxy, Isopropoxy, Difluormethoxy, F, Cl, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy oder Cycloheptyloxy

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Stereoisomere und E/Z-Isomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

4. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

$R^1$ ,  $R^2$  jeweils unabhängig voneinander Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Cyclopentyloxy oder F,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Stereoisomere und E/Z-Isomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-4,

worin

R<sup>1</sup> 4-Methoxy,

R<sup>2</sup> 3-Ethoxy oder 3-Propoxy,

bedeuten,

5 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Stereoisomere und E/Z-Isomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

6. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-5,  
10 worin

R<sup>3</sup> H, A"R<sup>7</sup>, COA"R<sup>7</sup>, CON(A"R<sup>7</sup>)(A'"R<sup>7</sup>) oder  
CO-NR<sup>10</sup>-Het bedeutet,

15 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Stereoisomere und E/Z-Isomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

7. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-6,  
worin

X Methylen, Ethylen, Propylen oder Butylen bedeutet,

20 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Stereoisomere und E/Z-Isomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

8. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-7,  
25 worin

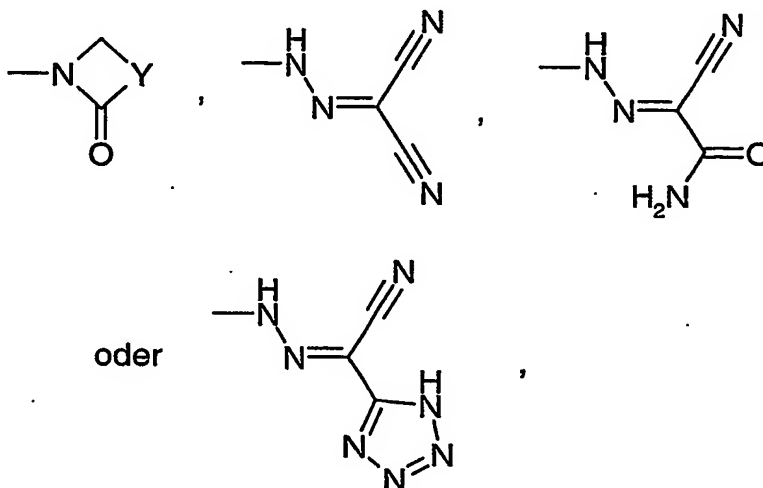
B Phenyl, Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl,  
Pyridaziny, Pyrimidiny, Pyraziny, Triaziny, Isoxazolinyl,  
Oxazolinyl, Thiazolinyl, Pyrazolinyl, Imidazolinyl, Naphthyl,  
Chinolinyl, Isochinolinyl, Cinnolinyl, Phthalaziny, Chinazolinyl  
30 oder Chinoxaliny, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder  
dreifach durch R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und/oder R<sup>6</sup> substituiert sein kann,

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Stereoisomere und E/Z-Isomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5 9. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-8, worin

B Phenyl, Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Isoxazolinyl, Oxazolinyl, Thiazolinyl, Pyrazolinyl, Imidazolinyl, Naphthyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Cinnolinyl, Phthalazinyl, Chinazolinyl oder Chinoxalinyll, das unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach durch OH, OA, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NAA',



oder

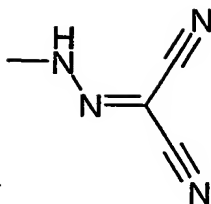
substituiert sein kann,

15 bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Stereoisomere und E/Z-Isomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

20 10. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-9, worin

B unsubstituiertes oder einfach durch OR<sup>10</sup>, NO<sub>2</sub> oder



substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Pyridyl oder Pyridyl-N-oxid,

bedeutet,

5 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Stereoisomere und E/Z-Isomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

11. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-10,

worin

$R^1, R^2$  jeweils unabhängig voneinander Alkoxy mit 1, 2, 3, 4, 5 oder C-Atomen,

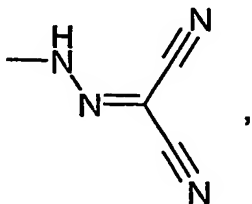
X Methylen, Ethylen, Propylen oder Butylen,

15  $R^3$  H,  $A''R^7$ ,  $COA''R^7$ ,  $CON(A''R^7)(A'''R^7)$  oder  $CO-NR^{10}$ -Het,

$A'', A'''$  jeweils unabhängig voneinander fehlt oder Alkylen mit 1-10 C-Atomen, worin eine  $CH_2$ -Gruppe durch NH oder  $NR^9$  ersetzt sein kann,

20  $A'', A'''$  zusammen auch eine Alkylenkette mit 2-7 C-Atomen, worin eine  $CH_2$ -Gruppe durch NH oder  $NR^9$  ersetzt sein kann,

B unsubstituiertes oder einfach durch  $OR^{10}$ ,  $NO_2$ ,



$NH_2$  oder  $NHCOOA''R^7$  substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Pyridyl oder Pyridyl-N-oxid,

- $R^7$  H, COOH, NHA oder NAA',  
 $R^9$  Alkyl mit 1-6 C-Atomen,  
 $R^{10}$  H oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen,  
 A, A' jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin  
 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,  
 Het einen einkernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N-  
 Atomen, der ein- oder zweifach durch Alkyl mit 1-6 C-Atomen  
 substituiert sein kann,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Stereoisomere und E/Z-Isomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

12. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-11,

worin

$R^1, R^2$  jeweils unabhängig voneinander Alkoxy mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

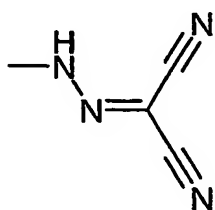
X Methylen, Ethylen, Propylen oder Butylen,

$R^3$  H, A'' $R^7$ , COA'' $R^7$ , CON(A'' $R^7$ )(A''' $R^7$ ) oder CO-NR<sup>10</sup>-Het,

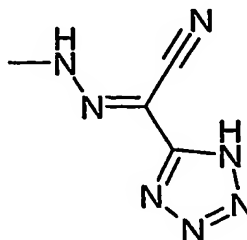
A'', A''' jeweils unabhängig voneinander fehlt oder Alkylen mit 1-10 C-Atomen, worin eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch NH oder NR<sup>9</sup> ersetzt sein kann,

A'', A''' zusammen auch eine Alkylenkette mit 2-7 C-Atomen, worin eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch NH oder NR<sup>9</sup> ersetzt sein kann,

B unsubstituiertes oder einfach durch OR<sup>10</sup>, NO<sub>2</sub>,



oder



NH<sub>2</sub> oder NHCOOA"R<sup>7</sup> substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Pyridyl oder Pyridyl-N-oxid,

R<sup>7</sup> H, COOH, NHA oder NAA',

R<sup>9</sup> Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

5 R<sup>10</sup> H oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

A, A' jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,

Het einen einkernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N-Atomen, der ein- oder zweifach durch Alkyl mit 1-6 C-Atomen substituiert sein kann

10 bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Stereoisomere und E/Z-Isomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

15

13. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 aus der Gruppe

a) 4-Methoxy-benzaldehyd O-{2-[3-(3-ethoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-oxim,

20 b) Benzaldehyd O-{2-[3-(3-ethoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-oxim,

c) 4-Hydroxy-benzaldehyd O-{2-[3-(3-ethoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-oxim,

d) Pyridin-4-carbaldehyd O-{2-[3-(3-ethoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-oxim,

25 e) 1-Oxy-pyridin-4-carbaldehyd O-{2-[3-(3-ethoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-oxim,

f) 4-Methoxy-benzaldehyd O-{2-[3-(4-methoxy-3-propoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-oxim,

30 g) Benzaldehyd O-{2-[3-(4-methoxy-3-propoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-oxim,

h) Pyridin-4-carbaldehyd O-{2-[3-(4-methoxy-3-propoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-oxim,

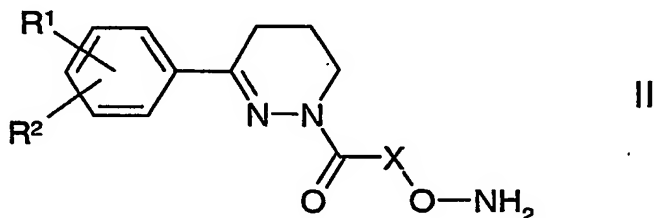
- i) 1-Oxy-pyridin-4-carbaldehyd O-{2-[3-(4-methoxy-3-propoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-oxim,
- j) 4-Nitro-benzaldehyd O-{2-[3-(4-methoxy-3-propoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-oxim,
- 5 k) 4-Amino-benzaldehyd O-{2-[3-(4-methoxy-3-propoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-oxim,
- l) 4-tert.-Butyloxycarbonyl-amino-benzaldehyd O-{2-[3-(4-methoxy-3-propoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-oxim,
- 10 m) 2-[[4-({2-[3-(3-Ethoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]-2-oxo-ethoxyimino}-methyl)-phenyl]-hydrazono]-malonsäurenitril,
- n) 2-[[3-({2-[3-(3-Ethoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]-2-oxo-ethoxyimino}-methyl)-phenyl]-hydrazono]-malonsäurenitril,
- 15 o) 2-[[4-({2-[3-(4-Methoxy-3-propoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]-2-oxo-ethoxyimino}-methyl)-phenyl]-hydrazono]-malonsäurenitril,
- p) {2-[3-(3-Ethoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]-2-oxo-ethoxyimino}-2-phenyl-essigsäure,
- 20 q) 2-{2-[3-(3-Ethoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]-2-oxo-ethoxyimino}-N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-2-phenyl-acetamid,
- r) 1-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-2-phenyl-ethane-1,2-dione 2-(O-{2-[3-(3-ethoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-oxim,
- 25 s) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-2-{2-[3-(3-ethoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]-2-oxo-ethoxyimino}-2-phenyl-acetamid,
- 30 t) 2-[[4-({2-[3-(3-Ethoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-yl]-2-oxo-ethoxyimino}-methyl)-phenyl]-hydrazono]-2-(1H-tetrazol-5-yl)essigsäurenitril,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Stereoisomere und E/Z-Isomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

- 5 14. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13 als Phosphodiesterase IV-Inhibitoren.

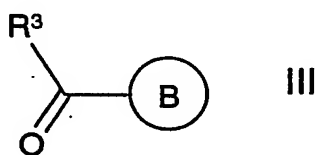
15. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I sowie deren Salzen und Solvaten, dadurch gekennzeichnet, daß man

- 10 a) eine Verbindung der Formel II



worin

- 15 X, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel III



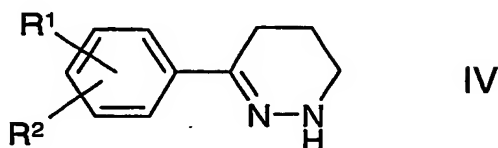
worin

- 20 R<sup>3</sup> und B die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit der Maßgabe, daß falls eine weitere OH- und/oder Aminogruppe vorliegt, diese geschützt ist, umsetzt, und anschließend gegebenenfalls eine Schutzgruppe abspaltet,

- 25 oder

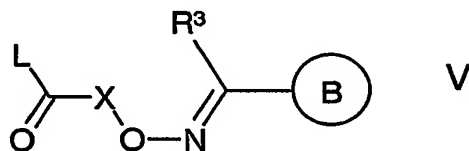
122

b) eine Verbindung der Formel IV



worin

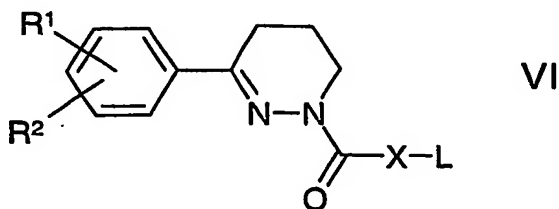
- 5  $R^1$  und  $R^2$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,  
mit einer Verbindung der Formel V



worin

- 10 L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte  
OH-Gruppe bedeutet,  
und  $R^3$ , X und B die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,  
mit der Maßgabe, daß falls eine weitere OH- und/oder Aminogruppe  
vorliegt, diese geschützt ist,  
15 umsetzt,  
und anschließend gegebenenfalls eine Schutzgruppe abspaltet,  
oder

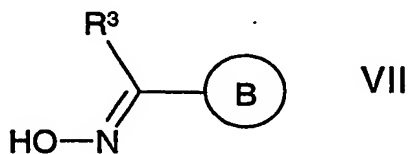
- 20 c) eine Verbindung der Formel VI



worin

X,  $R^1$  und  $R^2$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,  
mit einer Verbindung der Formel VII



10 worin R³ und B die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,  
mit der Maßgabe, daß falls eine weitere OH- und/oder Aminogruppe  
vorliegt, diese geschützt ist,  
umsetzt,  
und anschließend gegebenenfalls eine Schutzgruppe abspaltet,

oder

15 d) in einer Verbindung der Formel I einen oder mehrere Reste R¹, R²,  
R³ und/oder B in einen oder mehrere andere Reste R¹, R², R³ und/oder  
B umwandelt, indem man

- 20 i) einen Ether oder Ester spaltet,  
ii) eine OH-Funktion alkyliert oder acyliert,  
iii) eine Aminogruppe reaktiv alkyliert,  
iv) eine Aminogruppe mit Malodinitril umsetzt,  
v) eine Cyangruppe in eine Tetrazolgruppe überführt,

25 und/oder daß man eine basische Verbindung der Formel I durch  
Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

16. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel  
I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13 und/oder ihre  
pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Stereoisomere und

E/Z-Isomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

5 17. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13 und/oder ihren physiologisch unbedenklichen Salzen oder Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung eines Patienten, der an einer durch das PDE IV-Isozym in seiner Rolle bei der Regulierung der Aktivierung und Degranulation von menschlichen Eosinophilen vermittelten Erkrankung oder einem solchen Leiden leidet.

15 18. Verwendung nach Anspruch 17 von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13 und/oder ihren physiologisch unbedenklichen Salzen oder Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von allergischen Krankheiten, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis, Psoriasis und anderer Hautkrankheiten, entzündlichen Erkrankungen, Autoimmun-erkrankungen, wie z.B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis, Osteoporose, Trans-  
20 plantatabstoßungsreaktionen, Kachexie, Tumorwachstum oder Tumor-metastasen, Sepsis, Gedächtnisstörungen, Atherosklerose und AIDS.

25 19. Verwendung nach Anspruch 17 oder 18 einer Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 13 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von einer oder mehreren aus der Gruppe der folgenden Erkrankungen, krankhaften Störungen und Leiden:

30 Asthma jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder Asthma aus der Gruppe atopisches Asthma, nichtatopisches Asthma, allergisches Asthma, IgE-vermitteltes atopisches Asthma, Bronchialasthma, essentielles Asthma, Primärasthma, durch pathophysiologische Störungen hervorgerufenen endogenes Asthma, durch Umweltfaktoren

hervorgerufenes exogenes Asthma, essentielles Asthma unbekannter oder inapparenter Ursache, nichtatopisches Asthma, bronchitisches Asthma, emphysematöses Asthma, durch Belastung induziertes Asthma, Berufsasthma, durch Bakterien-, Pilz-, Protozoen- oder Virusinfektion hervorgerufenes infektiöses Asthma, nichtallergisches Asthma, inzipientes Asthma, "wheezy infant syndrome";

chronische oder akute Bronchokonstriktion, chronische Bronchitis, Obstruktion der kleinen Atemwege sowie Emphysem; obstruktive oder entzündliche Atemwegserkrankung jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder eine obstruktive oder entzündliche Atemwegserkrankung aus der Gruppe Asthma; Staublunge, chronische eosinophile Pneumonie; chronischer obstruktive pulmonaler Krankheit (COPD); COPD inklusive chronische Bronchitis, Lungenemphysem oder damit assoziierte Atemnot, durch irreversible, fortschreitende Obstruktion der Atemwege gekennzeichnete COPD, Schocklunge (adult respiratory distress syndrome, ARDS) sowie Verschärfung der Überempfindlichkeit der Atemwege aufgrund Therapie mit anderen Arzneistoffen;

Staublunge jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder Staublunge aus der Gruppe Aluminose oder Aluminiumstaublunge, Anthrakose(-Asthma), Asbestose oder Asbeststaublunge, Chalikose oder Kalkstaublunge, durch Einatmen von Straußenfedernstaub verursachte Ptilose, durch Einatmung von Eisenteilchen verursachte Siderose, Silikose oder Steinstaublunge, Byssinose oder Baumwollstaubpneumokoniose sowie Talkpneumokoniose;

Bronchitis jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder Bronchitis aus der Gruppe akute Bronchitis, akute laryngotracheale Bronchitis, durch Erdnüsse ausgelöste Bronchitis, Bronchialkatarrh, kruppöse Bronchitis, Bronchitis ohne Auswurf, infektiöse Asthma-bronchitis, Bronchitis mit Auswurf, Staphylokokken- oder Streptokokken-bronchitis; sowie Vesikulärbronchitis;

Bronchiektasie jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder

Bronchiektasie aus der Gruppe zylindrische Bronchiektasie, säckförmige Bronchiektasie, spindelförmige Bronchiektasie, Bronchiolendilatation, zystische Bronchiektasie, Bronchiektasie ohne Auswurf, sowie follikuläre Bronchiektasie;

5 jahreszeitlich bedingte allergische Rhinitis, perenniale allergische Rhinitis, oder Sinusitis jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder Sinusitis aus der Gruppe eitriger oder nichteitriger Sinusitis, akute oder chronische Sinusitis, Ethmoiditis, Stirnhöhlenentzündung, Kieferhöhlenentzündung oder Sphenoiditis;

10 rheumatoide Arthritis jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder rheumatoide Arthritis aus der Gruppe akute Arthritis, akute Gichtarthritis, primär-chronische Polyarthritis, Osteoarthrose, Infektarthritis, Lyme-Arthritis, progrediente Arthritis, Arthritis psoriatica, sowie Spondylarthritis;

15 Gicht sowie mit Entzündung assoziiertes Fieber bzw. mit Entzündung assoziierter Schmerz;

eine mit Eosinophilen in Zusammenhang stehende krankhafte Störung jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder eine mit Eosinophilen in Zusammenhang stehende krankhafte Störung aus der Gruppe  
20 Eosinophilie, eosinophiles Lungeninfiltrat, Löffler-Syndrom, chronische eosinophile Pneumonie, tropische Lungeneosinophilie, bronchopneumonische Aspergillose, Aspergillom, eosinophiles Granulom, allergische granulomatöse Angiitis bzw. Churg-Strauss-Syndrom, Polyarteriitis nodosa (PAN), sowie systemische Vasculitis necroticans;

25 atopische Dermatitis, allergische Dermatitis, oder allergisches oder atopisches Ekzem;

Nesselsucht jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder Nesselsucht aus der Gruppe immunbedingte Nesselsucht, Komplementbedingte Nesselsucht, durch Nesselsucht auslösendes Material  
30 induzierte Nesselsucht, durch physikalische Reize ausgelöste Nesselsucht, durch Streß ausgelöste Nesselsucht, idiopatische Nesselsucht, akute Nesselsucht, chronische Nesselsucht, angioneurotisches Ödem,

Urticaria cholinergica, Kälteurtikaria in ihrer autosomal-dominanten Form oder in ihrer erworbenen Form, Kontakturtikaria, Urticaria gigantea sowie Papelurtikaria;

5 Konjunktivitis jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder Konjunktivitis aus der Gruppe Conjunctivitis actinica, akute katarrhalische Konjunktivitis, akute contagiöse Konjunktivitis, allergische Konjunktivitis, atopische Konjunktivitis, chronische katarrhalische Konjunktivitis, eitrige Konjunktivitis sowie Frühjahrsconjunktivitis;

10 Uveitis jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese oder Uveitis aus der Gruppe Entzündung der ganzen Uvea oder eines Teils davon, Uveitis anterior, Iritis, Cyclitis, Iridocyclitis, granulomatöse Uveitis, nichtgranulomatöse Uveitis, phakoantigene Uveitis, Uveitis posterior, Choroiditis sowie Choriorethinitis;

Schuppenflechte;

15 multiple Sklerose jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder multiple Sklerose aus der Gruppe primär progrediente multiple Sklerose sowie multiple Sklerose mit schubweisem Verlauf und Neigung zu Remissionen;

20 Autoimmun-/Entzündungserkrankungen jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder eine Autoimmun-/Entzündungserkrankung aus der Gruppe autoimmunhämatologische Störungen, hämolytische Anämie, aplastische Anämie, aregenerative Anämie, idiopathische thrombozytopenie Purpura, systemischer Lupus erythematosus, Polychondritis, Skleroderm, Wegener-Granulomatose, Lichtkrankheit, 25 chronisch-aktive Hepatitis, Myasthenia gravis, Stevens-Johnson-Syndrom, idiopathische Sprue, Autoimmun-Reizkolonerkrankungen, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, endokrine Ophthalmopathy, Basedow-Krankheit, Sarkoidose, Alveolitis, chronische Hypersensitivitäts-pneumonitis, primär biliäre Zirrhose, Insulinmangeldiabetes oder Typ 1 30 Diabetes mellitus, Uveitis anterior, granulomatöse Uveitis oder Uveitis posterior, Keratoconjunctivitis sicca, Keratoconjunctivitis epidemica, (diffuse) interstitielle Lungenfibrose, Lungenzirrhose, Mukoviszidose,

Arthritis psoriatica, Glomerulonephritis mit und ohne Nephrose, akute Glomerulonephritis, idiopathische Nephrose, Minimal-Change-Nephropathie, entzündliche/ hyperproliferative Hauterkrankungen, Schuppenflechte, atopische Dermatitis, Kontaktdermatitis, allergische Kontaktdermatitis, familiärer gutartiger Pemphigus, Pemphigus erythematosus, Pemphigus foliaceus sowie Pemphigus vulgaris;

Vorbeugung einer Fremdtransplantatabstoßung nach Organtransplantation,

Reizdarm (inflammatory bowel disease, IBD) jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder Reizdarm aus der Gruppe ulzerative Kolitis (UC), kollagenöse Kolitis, Colitis polyposa, transmurale Kolitis sowie Morbus Crohn (CD);

septischer Schock jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder septischer Schock aus der Gruppe Nierenversagen, akutes Nierenversagen, Kachexie, Malariakachexie, hypophysäre Kachexie, uremämische Kachexie, Herzkachexie, Cachexia suprarenalis bzw. Addison-Krankheit, karzinomatöse Kachexie sowie Kachexie auf Grund von Infektion durch Human Immunodeficiency Virus (HIV);

Leberschädigung;

pulmonaler Hochdruck sowie durch Sauerstoffmangel hervorgerufener pulmonaler Hochdruck;

Knochenschwunderkrankungen, primäre Osteoporose und sekundäre Osteoporose;

krankhafte Störungen des Zentralnervensystems jeglicher Art, Ätiologie oder Pathogenese, oder eine krankhafte Störung des Zentralnervensystems aus der Gruppe Depression, Morbus Parkinson, Lern- und Gedächtnisstörungen, tardive Dyskinesie, Drogenabhängigkeit, arteriosklerotische Demenz, sowie Demenz als Begleiterscheinung von Chorea Huntington, Morbus Wilson, Paralysis agitans sowie Thalamusatrophien;

Infektionen, insbesondere Virusinfektionen, wobei diese Viren die Produktion von TNF- $\alpha$  in ihrem Wirt erhöhen oder wobei diese Viren

gegenüber Hinaufregulierung von TNF- $\alpha$  in ihrem Wirt empfindlich sind, so daß ihre Replikation oder andere wichtigen Aktivitäten behindert werden, darunter Viren aus der Gruppe HIV-1, HIV-2 und HIV-3, Zytomegalievirus, CMV; Grippe, Adenoviren und Herpesviren, darunter  
5 Herpes zoster und Herpes simplex;

Hefe- und Pilzinfektionen, wobei diese Hefen und Pilze gegenüber Hinaufregulierung durch TNF- $\alpha$  empfindlich sind oder die TNF- $\alpha$ -Produktion in ihrem Wirt auslösen, z.B. Pilzmeningitis, insbesondere bei  
10 gemeinsamer Verabreichung mit anderen Arzneistoffen der Wahl zur Behandlung systemischer Hefe- und Pilzinfektionen, darunter den Polymycinen, z.B. Polymycin B, Imidazolen, z.B. Clotrimazol, Econazol, Miconazol und Ketoconazol, den Triazolen, z.B. Fluconazol und Itranazol, sowie den Amphotericinen, z.B. Amphotericin B und liposomales Amphotericin B, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

15 Ischämie-Reperfusionsschädigung, Autoimmundiabetes, retinale Autoimmunität, chronische lymphozytische Leukämie, HIV-Infektionen, Lupus erythematosus, Nieren- und Harnleitererkrankungen, krankhafte Urogenital- und Gastrointestinalstörungen, sowie Prostataerkrankungen.

20

20. Verwendung nach Anspruch 17, 18 oder 19 einer Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 13 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von (1) Entzündungserkrankungen und -leiden, inklusive Gelenkentzündung, rheumatoide Arthritis, rheumatoide  
25 Spondylitis, Osteoarthritis, Reizdarm, ulzerative Kolitis, chronische Glomerulonephritis, Dermatitis sowie Morbus Crohn, (2) Erkrankungen und Leiden der Atemwege, inklusive Asthma, Schocklunge, chronische Pulmonitis, Bronchitis, chronische obstruktive Atemwegserkrankung sowie Silikose, (3) Infektionskrankheiten und -leiden inklusive Sepsis,  
30 septischer Schock, endotoxischer Schock, gramnegative Sepsis, toxisches Schocksyndrom, durch Bakterien-, Virus- oder Pilzinfektionen hervorgerufenes Fieber bzw. Myalgie, sowie Grippe; (4) Immunerkrankungen.

kungen und -leiden, inklusive Autoimmundiabetes, systemischer Lupus erythematosus, GvH-Reaktion, Abstoßung von Fremdtransplantaten, multiple Sklerose, Schuppenflechte und allergische Rhinitis, sowie (5) weitere Erkrankungen und Leiden, darunter Knochenresorptionserkrankungen, Reperfusionsschädigung, sekundäre Kachexie aufgrund Infektion oder Malignität, sekundäre Kachexie aufgrund AIDS, Infektion mit Human Immune Deficiency Virus (HIV), oder AIDS-related-Complex (ARC), Keloidbildung, Narbengewebsbildung, Typ 1 Diabetes mellitus sowie Leukämie.

21. Verwendung nach Anspruch 17 einer Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 13 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Myokarderkrankungen.

22. Verwendung nach Anspruch 21 einer Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 13 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Myokarderkrankungen, wobei diese Myokarderkrankungen entzündliche und immunologische Eigenschaften aufweisen.

23. Verwendung nach Anspruch 17 einer Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 13 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von koronarer Herzerkrankung, reversibler oder irreversibler Myokardischämie/Reperfusionsschädigung, akutem oder chronischem Herzversagen und Restenose, darunter In-Stent-Restenose und Stent-in-Stent-Restenose.

24. Kombination einer Verbindung gemäß Ansprüchen 1 bis 13 zusammen mit einer oder mehreren Mitgliedern der folgenden Gruppe:

(a) Leukotriene-Biosyntheseinhibitoren: 5-Lipoxygenase (5-LO)-Inhibitoren und Antagonisten des 5-Lipoxygenase-aktivierenden

Proteins (FLAP) aus der Gruppe Zileuton, ABT-761, Fenleuton, Tepoxalin, Abbott-79175, Abbott-85761, N-(5-substituierte) Thiophen-2-alkylsulfonamide, 2,6-di-tert.-Butylphenolhydrazone, Zeneca ZD-2138, SB-210661, die  
5 pyridinylsubstituierte 2-Cyannaphthalinverbindung L-739,010, die 2-Cyanchinolinverbindung L-746,530, die Indol- und Chinolinverbindungen MK-591, MK-886 und BAY x 1005;

(b) Rezeptorantagonisten für die Leukotriene LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> und  
10 LTE<sub>4</sub> aus der Gruppe der Phenothiazin-3-on-Verbindung L-651,392, der Amidinoverbindung CGS-25019c, der Benzoxazolaminverbindung Ontazolast, der Benzolcarboximidamidverbindung BIII 284/260, der Verbindungen Zafirlukast, Ablukast, Montelukast, Pranlukast, Verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, Iralukast (CGP 45715A) und BAY x  
15 7195;

(c) PDE IV-Inhibitoren;

(d) 5-Lipoxygenase (5-LO)-Inhibitoren; Antagonisten des 5-  
20 lipoxygenase-aktivierenden Proteins (FLAP);

(e) Doppelinhibitoren der 5-Lipoxygenase (5-LO) und Antagonisten des blutplättchenaktivierenden Faktors (platelet activating factor PAF);

(f) Leukotrienantagonisten (LTRAs), darunter Antagonisten von  
25 LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> und LTE<sub>4</sub>;

(g) Antihistamin-H<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten, darunter Cetirizin, Loratadin, Desloratadin, Fexofenadin, Astemizol, Azelastin und  
30 Chlorpheniramin;

(h) gastroprotektive H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten;

- (i) oral oder topisch verabreichte  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2$ -Adrenorezeptor-Agonist-Vasokonstriktor-Sympathomimetika zur Schleimhautabschwellung aus der Gruppe Propylhexedrin, Phenylephrin, Phenylpropanolamin, Pseudoephedrin, Naphazolinhydrochlorid, Oxymetazolinhydrochlorid, Tetrahydrozolinhydrochlorid, Xylometazolinhydrochlorid sowie Ethylnorepinephrinhydrochlorid;
- (j) ein oder mehrere  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoragonisten wie oben unter (i) aufgezählt in Kombination mit einem oder mehreren Inhibitoren der 5-Lipoxygenase (5-LO) wie oben unter (a) aufgezählt;
- (k) Anticholinergika, darunter Ipratropiumbromid, Tiotropiumbromid, Oxitropiumbromid, Pirenzepin sowie Telenzepin;
- (l)  $\beta_1$ - bis  $\beta_4$ -Adrenorezeptoragonisten aus der Gruppe Metaproterenol, Isoproterenol, Isoprenalin, Albuterol, Salbutamol, Formoterol, Salmeterol, Terbutalin, Orciprenalin, Bitolterol und Pirbuterol;
- (m) Theophyllin und Aminophyllin;
- (n) Natriumcromoglycat;
- (o) Muscarinreceptor (M1, M2 und M3)-Antagonisten;
- (p) COX-1-Inhibitoren (NSAIDs) sowie Stickoxid-NSAIDs;
- (q) der COX-2-selektive Inhibitoren Rofecoxib;
- (r) Mimetika des insulinähnlichen Wachstumsfaktors Typ I (IGF-1);

- (s) Ciclesonid;
- 5 (t) Inhalations-Glucokortikoide mit verringerten systemischen Nebenwirkungen aus der Gruppe Prednison, Prednisolon, Flunisolid, Triamcinolonacetonid, Beclomethasondipropionat, Budesonid, Fluticasonpropionat sowie Mometasonfuroat;
- 10 (u) Tryptaseinhibitoren;
- (v) Antagonisten des blutplättchenaktivierenden Faktors (PAF);
- (w) monoklonale Antikörper gegen endogene entzündliche Körper;
- 15 (x) IPL 576;
- (y) Anti-Tumor Nekrose Faktor (TNF $\alpha$ )-Mittel aus der Gruppe Etanercept, Infliximab und D2E7;
- 20 (z) DMARDs aus der Gruppe Leflunomid;
- (aa) TCR-Peptide;
- (bb) Inhibitoren des interleukinumwandelnden Enzyms (interleukin  
25 converting enzyme, ICE);
- (cc) IMPDH-Inhibitoren;
- (dd) Adhäsionsmolekülinhibitoren, darunter VLA-4-Antagonisten;
- 30 (ee) Kathepsine;

(ff) MAP-Kinaseinhibitoren;

(gg) Glucose-6-phosphat-dehydrogenase-Inhibitoren;

5 (hh) Kinin-B<sub>1</sub>- und -B<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten;

(ii) Gold in Form einer Aurothiogruppe zusammen mit verschiedenen hydrophilen Gruppen;

10 (jj) Immunsuppressiva aus der Gruppe Cyclosporin, Azathioprin und Methotrexat;

(kk) Mittel gegen Gicht aus der Gruppe Kolchizine;

15 (ll) Xanthinoxidaseinhibitoren aus der Gruppe Allopurinol;

(mm) Urikosurika aus der Gruppe Probenecid, Sulfinpyrazon und Benzbromaron;

20 (nn) Antineoplastica, bei denen es sich um antimittotische Arzneistoffe aus der Gruppe Vinblastin und Vincristin handelt;

(oo) Mittel zur Förderung der Wachstumshormonsekretion;

25 (pp) Inhibitoren der Matrixmetalloproteasen (MMPs) aus der Gruppe Stromelysine, Kollagenasen, Gelatinasen, Aggrecanase, Kollagenase-1 (MMP-1), Kollagenase-2 (MMP-8), Kollagenase-3 (MMP-13), Stromelysin-1 (MMP-3), Stromelysin-2 (MMP-10) und Stromelysin-3 (MMP-11);

30

(qq) "transforming growth factor" (TGFB);

(rr) "platelet-derived growth factor" (PDGF);

(ss) Fibroblasten-Wachstumsfaktor aus der Gruppe "basic fibroblast growth factor" (bFGF);

5

(tt) "granulocyte macrophage colony stimulating factor" (GM-CSF);

(uu) Capsaicin;

10

(vv) Tachykinin-NK<sub>1</sub>- und -NK<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten aus der Gruppe NKP-608C; SB233412 (Talnetant) und D-4418;

(ww) Elastaseinhibitoren aus der Gruppe UT-77 und ZD-0892;

15

sowie

(xx) Adenosin-A<sub>2a</sub>-Rezeptoragonisten.

20

25. Arzneimittel mit mindestens einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13 und/oder ihren pharmazeutisch verwendbaren Derivaten, Solvaten und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

25

26. Set (Kit) bestehend aus getrennten Packungen

(a) einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13 und/oder ihren pharmazeutisch verwendbaren Derivaten, Solvaten und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,  
und

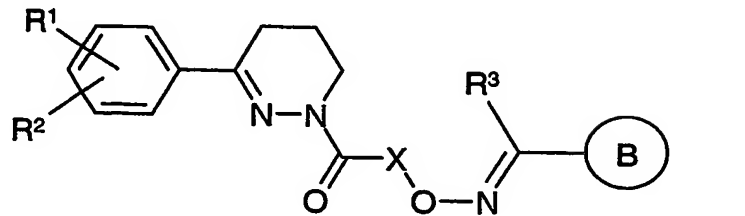
30

(b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

## Zusammenfassung

### Pyridazinderivate der Formel I

5



10

15 worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X und B die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, wirken als Phosphodiesterase IV-Inhibitoren und lassen sich zur Behandlung von Osteoporose, Tumoren, Kachexie, Atherosklerose, rheumatoider Arthritis, multipler Sklerose, Diabetes mellitus, entzündlichen Prozessen, Allergien, Asthma, Autoimmunkrankheiten, Myokarderkrankungen und AIDS einsetzen.

20

25

30

35